JUSTUS LIEBIGS

ANNALEN DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND

ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 568

MIT 13 FIGUREN IM TEXT

1 9 5 0

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

P. 105/50/III

P. 312/59

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten. Copyright 1950 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstr.
Printed in Germany. Druck: A. Bagel, Graph. Großbetrieb, Düsseldorf.

Inhalt des 568. Bandes

W. Flaig, Einige neue Umwandlungen des Crotonaldehyds (Mit 2 Figuren im Text) 1

Franz Wille und Ludwig Saffer (mitbearbeitet von Wilhelm Weißkopf), Zur Kenntnis des Propargylaldehyds I. Darstellung, Polymerisation und Reaktion mit Aminen (Mit 2 Figuren im Text) 34

Hans Herloff Inhoffen, Ferdinand Bohlmann und Magdalene Bohlmann, Synthesen in der Carotinoid-Reihe, VI. Darstellung der Vitamin-A-Säure und einer isomeren C_{20}-Säure (Mit 1 Figur im Text) . 47

Hans Herloff Inhoffen, Georg Stoeck, Georg Kölling und Ursula Stoeck, Untersuchungen an Steroiden, XXX. Zur Umwandlung von Steroiden mit *cis*-Verknüpfung der Ringe A und B in die isomeren *trans*-Verbindungen und über das Verhalten von Enol-estern und -äthern bei der Hydrierung 52

Hans Fernholz, Über die Umlagerung des Colchicins mit Natriumalkoholat und die Struktur des Ringes C 63

Heinrich Jensch, Die Bedeutung von Kern-Methylgruppen in einigen chemotherapeutisch wirksamen Verbindungen der 4-Aminochinolin-Reihe 73

Adolf Butenandt und Heinz Dannenberg, Über einige Abwandlungen des Dehydro-norcholens (Mit 1 Figur im Text) 83

Heinz Dannenberg, Versuche zur Synthese des „Steranthrens", I: 5-Propyl-3-methyl-cholanthren (Mit 3 Figuren im Text) 100

H. D. Vogelsang und Th. Wagner-Jauregg, Umlagerungsprodukte von Phenol- und Salicylsäureestern und deren tuberkulocide Eigenschaften 116

Oskar Süs, Synthetische Versuche in der Penicillinreihe IV. Vierringschluß-Versuche mit der N-Phenaceturyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure 129

Hans Heinrich Schlubach und Viktor Wolf, Über Polyacetylene . . 141

Hans Heinrich Schlubach, Volker Franzen und Karl-Heinz Schmidt, Polymerisation und Radikal-Dissociation 159

Otto Th. Schmidt und Werner Nieswandt, Chebulagsäure, ein krystallisierter Ellaggen-Gerbstoff aus Myrobalanen (III. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe) (Mit 1 Figur im Text) 165

Hans Herloff Inhoffen, Horst Pommer und Klaus Winkelmann, Synthesen in der Carotinoid-Reihe, VII. Über einen Kohlenwasserstoff $C_{12}H_{14}$ 174

Hans Herloff Inhoffen, Willy Becker und Georg Kölling, Untersuchungen an Steroiden, XXXI. Konstitution der Enoläther des Cholestanons und Koprostanons 181

Dietrich Jerchel und Richard Kuhn, Über stufenweise Hydrierung von Tetrazoliumsalzen (Mit 1 Figur im Text) 185

Erich Schmidt, Willi Striewsky †, Matthias Seefelder und Fritz Hitzler (mitbearbeitet von René Gottfried Jennen und Hans von Martius), Zur Kenntnis aliphatischer Carbodiimide (V. Mitt.) . . 192

Heinrich Rheinboldt und Ernesto Giesbrecht, Selenenylthiolate (Mit 2 Figuren im Text) 198

Bruno Böttcher und Fritz Bauer, Über die Einwirkung von Schwefel auf Schiffsche Basen 218

Bruno Böttcher und Fritz Bauer, Über Trithione (IV) 227

Alphabetisches Autorenregister

Bauer, Fritz, siehe Bruno Böttcher.

Bauer, Fritz, siehe Bruno Böttcher.

Becker, Willy, siehe Hans Herloff Inhoffen und Georg Kölling.

Böttcher, Bruno u. Fritz Bauer, 218.

Böttcher, Bruno u. Fritz Bauer, 227.

Bohlmann, Ferdinand, siehe Hans Herloff Inhoffen und Magdalene Bohlmann.

Bohlmann, Magdalene, siehe Hans Herloff Inhoffen und Ferdinand Bohlmann.

Butenandt, Adolf und Heinz Dannenberg, 83.

Dannenberg, Heinz, siehe Adolf Butenandt.

Dannenberg, Heinz, 100.

Fernholz, Hans, 63.

Flaig, W., 1.

Franzen, Volker, siehe Hans Heinrich Schlubach und Karl-Heinz Schmidt.

Giesbrecht, Ernesto, siehe Heinrich Rheinboldt.

Hitzler, Fritz, siehe Erich Schmidt, Willi Striewsky †, Matthias Seefelder (René Gottfried Jennen und Hans von Martius).

Inhoffen, Hans Herloff, Ferdinand Bohlmann und Magdalene Bohlmann, 47.

Inhoffen, Hans Herloff, Georg Stoeck, Georg Kölling und Ursula Stoeck, 52.

Inhoffen, Hans Herloff, Horst Pommer und Klaus Winkelmann, 174.

Inhoffen, Hans Herloff, Willy Becker und Georg Kölling, 181.

Jennen, René Gottfried, siehe Erich Schmidt, Willi Striewsky †, Matthias Seefelder und Fritz Hitzler (Hans von Martius).

Jensch, Heinrich, 73.

Jerchel, Dietrich u. Richard Kuhn, 185.

Kölling, Georg, siehe Hans Herloff Inhoffen, Georg Stoeck und Ursula Stoeck.

Kölling, Georg, siehe Hans Herloff Inhoffen und Willy Becker.

Kuhn, Richard, siehe Dietrich Jerchel.

Martius, Hans von, siehe Erich Schmidt, Willi Striewsky †, Matthias Seefelder und Fritz Hitzler (René Gottfried Jennen).

Nieswandt, Werner, siehe Otto Th. Schmidt.

Pommer, Horst, siehe Hans Herloff Inhoffen und Klaus Winkelmann.

Rheinboldt, Heinrich und Ernesto Giesbrecht, 198.

Saffer, Ludwig, siehe Franz Wille (Wilhelm Weißkopf).

Schlubach, Hans Heinrich und Viktor Wolf, 141.

Schlubach, Hans Heinrich, Volker Franzen und Karl-Heinz Schmidt, 159.

Schmidt, Karl-Heinz, siehe Hans Heinrich Schlubach und Volker Franzen.

Schmidt, Otto Th. und Werner Nieswandt, 165.

Schmidt, Erich, Willi Striewsky †, Matthias Seefelder und Fritz Hitzler (René Gottfried Jennen und Hans von Martius), 192.

Seefelder, Matthias, siehe Erich Schmidt, Willi Striewsky † und Fritz Hitzler (René Gottfried Jennen und Hans von Martius).

Stoeck, Georg, siehe Hans Herloff Inhoffen, Georg Kölling und Ursula Stoeck.

Stoeck, Ursula, siehe Hans Herloff Inhoffen, Georg Stoeck und Georg Kölling.

Striewsky †, Willi, siehe Erich Schmidt, Matthias Seefelder und Fritz Hitzler (René Gottfried Jennen und Hans von Martius).

Süs, Oskar, 129.

Vogelsang, H. D. und Th. Wagner-Jauregg, 116.

Wagner-Jauregg, Th., siehe H. D. Vogelsang.

Weißkopf, Wilhelm, siehe Franz Wille und Ludwig Saffer.

Wille, Franz und Ludwig Saffer (Wilhelm Weißkopf), 34.

Winkelmann, Klaus, siehe Hans Herloff Inhoffen und Horst Pommer.

Wolf, Viktor, siehe Hans Heinrich Schlubach.

POLITECHNIKA

JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

—

BAND 568 · HEFT 1

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Inhalt

W. Flaig, Einige neue Umwandlungen des Crotonaldehyds. (Mit 2 Figuren im Text) 1
Franz Wille und Ludwig Saffer (mitbearbeitet von Wilhelm Weißkopf), Zur Kenntnis des Propargylaldehyds I. Darstellung, Polymerisation und Reaktion mit Aminen. (Mit 2 Figuren im Text) 34
Hans Herloff Inhoffen, Ferdinand Bohlmann und Magdalene Bohlmann, Synthesen in der Carotinoid-Reihe, VI. Darstellung der Vitamin A-Säure und einer isomeren C_{20}-Säure. (Mit 1 Figur im Text) 47
Hans Herloff Inhoffen, Georg Stoeck, Georg Kölling und Ursula Stoeck, Untersuchungen an Steroiden, XXX. Zur Umwandlung von Steroiden mit *cis*-Verknüpfung der Ringe A und B in die isomeren *trans*-Verbindungen und über das Verhalten von Enol-Estern und -äthern bei der Hydrierung 52
Hans Fernholz, Über die Umlagerung des Colchicins mit Natriumalkoholat und die Struktur des Ringes C 63
Heinrich Jensch, Die Bedeutung von Kern-Methylgruppen in einigen chemotherapeutisch wirksamen Verbindungen der 4-Amino-chinolin-Reihe 73

Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung

Eine wissenschaftliche Zeitschrift kann bei gleichen Herstellungskosten ihren Lesern um so mehr bringen, je knapper die einzelnen Beiträge in der Abfassung gehalten sind. Kürze der Darstellung ist dem Verständnis förderlicher als ungehemmte Weitschweifigkeit. Auf lange historische Einleitungen, wiederholte Beschreibung schon geschilderter Operationen, auf die liebevolle Charakterisierung an sich nebensächlicher Substanzen aus parallelen Reihen sollte verzichtet werden. Hier ist gedrängte Zusammenfassung im Lapidarstil am Platze.

Die Redaktion behält sich vor, Manuskripte, die den angedeuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

Abhandlungen, deren Inhalt, wenn auch nur teilweise, schon an anderer Stelle veröffentlicht worden ist oder veröffentlicht werden soll, werden nicht aufgenommen.

Es wird besonders gebeten, die Korrekturen rasch zu erledigen. Nur dann ist das schnelle Erscheinen der Abhandlungen gewährleistet. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betr. Beitrages.

Zusammengesetzte Namen sollen der Übersichtlichkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. Methyl-naphthyl-keton, nicht „Methylnaphthylketon".

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern numeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Bei der Wiedergabe der Analysen ist im allgemeinen von der Anführung der Belegzahlen Abstand zu nehmen.

Zitate von Zeitschriften werden nach dem jetzt allgemein eingeführten Brauch abgekürzt.

Die Redaktion

Liebigs Annalen erscheinen in Bänden zu je drei Heften. Die Redaktion besorgt Prof. Heinrich Wieland, (13b) Starnberg, Obb., Schießstättstraße 12.

50 Sonderabzüge werden den Verfassern kostenlos geliefert.

Abonnementspreis je Band DM 18.— zuzügl. Versandkosten.

Einzelheft DM 6.50.

Copyright 1950 by Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. — Printed in Germany. — Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten.

Ausgegeben am 20. April 1950

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

568. Band

Einige neue Umwandlungen des Crotonaldehyds

Von *W. Flaig*[1])

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Halle und dem Kaiser-Wilhelm-Institut für Kohlenforschung, Mülheim-Ruhr)[2])

(Mit 2 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 28. Oktober 1949)

Die vorliegende Arbeit ist aus dem Wunsch heraus entstanden, unsere Kenntnis der Abkömmlinge des 1-Oxybutadiens, der Enolform des Crotonaldehyds, zu erweitern. Auf diesem Gebiet ist von anderen Autoren schon Vorarbeit geleistet worden.

Die Alexander-Wacker-Ges. weist in einem Patent darauf hin, daß sich 1-Acetoxybutadien leicht beim Kochen von Crotonaldehyd mit Acetanhydrid und Natriumacetat bildet[3]). Wichterle[4]) und später G. Meier[5]) haben 1-Alkoxybutadiene beschrieben, W. Langenbeck, Gödde, Weschky und Schaller[6]) Derivate des 1-Aminobutadiens. Das Gebiet wird in diesen Veröffentlichungen nur lückenhaft bebandelt[7]),

[1]) Auszug aus der Habilitationsschrift von W. Flaig, Halle (Saale), 1944. Die Arbeit war in wesentlichen Punkten schon Ende 1942 abgeschlossen. — Diese sind in den (geheimen) Berichten des Reichsamts für Wirtschaftsausbau **1942**, 1073—1108, niedergelegt. Hiervon ist bereits ein ausführliches Referat in die Chemical Abstracts, **1947**, 6189g übergegangen. Einige Einzelheiten aus vorliegender Arbeit sind auch in den von K. Alder verfaßten FIAT-Bericht über Dien-Synthese übergegangen (FIAT-Review, Preparative Org. Chem., Teil II, S. 133—136 [1948]).

[2]) Aus dessen Außenstelle in Halle (Saale), die 1943—1945 bestand. Herrn Professor Dr. Karl Ziegler, dem Direktor des Kaiser-Wilhelm-Institutes für Kohlenforschung, Mülheim-Ruhr, möchte ich an dieser Stelle für die großzügige Unterstützung der Arbeit meinen besten Dank aussprechen.

[3]) E. P. 493 196. — C. **1939** I, 796.

[4]) Coll. Trav. chim. Tchéc. **10**, 497 (1938); C. **1939** II, 1467; Böhmen-Mähren P. 3189—38 V'. 1. 39b.

[5]) B. **77**, 108 (1944).

[6]) B. **75**, 232 (1942). — Dort auch einige weitere hierher gehörende Literatur.

[7]) Besser ist unsere Kenntnis der 2 Derivate des 2-Oxybutadiens. Die einschlägige Literatur findet sich in einer Arbeit von H. Fiesselmann, B. **75**, 881 (1942), zitiert.

es schien mir aber eine ausführlichere Bearbeitung zu verdienen. Mein Interesse wandte sich dabei zunächst den 1-Alkoxybutadienen, den Enoläthern des Crotonaldehyds[8]) zu.

Wichterle[4]) erhielt diese Verbindungen durch Erhitzen der β-Chlorbutyracetale, der lange bekannten Einwirkungsprodukte von Alkoholen und Salzsäure auf Crotonaldehyd, mit Kaliumhydroxyd. Nach der älteren Literatur[9]) sollen hierbei ausschließlich Acetale des Crotonaldehyds entstehen. Wichterle beobachtete, daß bei künstlich verlängerter Einwirkung des Kalis unter Benutzung einer Kolonne ein gewisser Teil des Acetals Alkohol verliert, so daß ein Vorlauf von Alkohol und Crotonaldehyd-enoläther abdestilliert. Der Erfolg dieser Operation ist aber nach des Autors eigenen Angaben wechselnd. Bald ist das Reaktionsprodukt — wie früher allein bekannt — fast ausschließlich Crotonaldehydacetal, bald bilden sich unter praktisch gleichen Bedingungen ansehnlichere Anteile der 1-Alkoxybutadiene. Wichterle vermutet noch unerkannte katalytische Einflüsse. In den besten Versuchen scheinen die Ausbeuten an 1-Äthoxybutadien etwa 40% betragen zu haben. Beim 1-Propoxybutadien sind gegen 15% erreicht worden, beim 1-Butoxybutadien bei wieder stark wechselnden Ausbeuten bestenfalls 30%.

Die Nachprüfung der Wichterleschen Angabe zeigte, daß eine einigermaßen befriedigende Darstellung der 1-Alkoxybutadiene in dieser Weise nicht möglich ist, was auch mit Erfahrungen Rappens[10]) übereinstimmt. Dieser hat Crotonenoläther auf dem Wege der Alkoholabspaltung aus den Acetalen überhaupt nicht erhalten, und zwar — wie er meint — deshalb nicht, weil die Äther zu rasch polymerisieren.

Darstellung der 1-Alkoxybutadiene

1-Alkoxybutadiene bilden sich jedoch, wie ich fand, leicht und glatt, wenn man die Dämpfe der Acetale im Vakuum an geeigneten und genügend hoch erhitzten Kontaktsubstanzen vorbeiführt. So entstand 1-Äthoxybutadien bei 350° an primärem Natriumphosphat mit 81% der theoretischen Ausbeute. Andere geeignete Katalysatoren sind unten genannt. Bei Atmosphärendruck versagen auch die besten Kontakte.

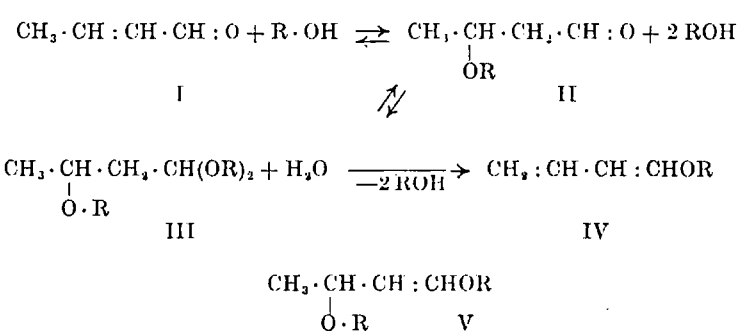
Der Anwendung von Vakuum ist unzweifelhaft die ausreichende Verdünnung mit einem Trägergas äquivalent. Dieses Kunstgriffs hat sich G. Meier[5]), dessen Arbeit erst nach Abschluß meiner Versuche erschienen ist, bedient. Sein Verdünnungsgrad entspricht einem Vakuum von etwa 20 mm Hg.

[8]) Ganz neuerdings hat A. Treibs (Ang. Chem. [A] 60, 289 [1948]) über die Darstellung der 1-Alkoxybutadiene aus Vinylacetylen berichtet. Auch diese Arbeit geht auf Versuche aus der Zeit vor 1943 zurück (vgl. deren Anm.[1])).

[9]) Wohl, B. 35, 1905 (1902).

[10]) Journ. prakt. Chem. (2) 157, 177 (1941).

Da Crotonaldehydacetale als Ausgangsstoffe immer noch gewisse Unbequemlichkeiten boten, suchte ich mein Ziel durch zweimalige Alkoholabspaltung (III→IV) aus 1,1,3-Trialkoxybutanen (III) zu erreichen. Diese Verbindungen — Acetale der β-Alkoxybutyraldehyde (II) — bilden sich bei der Behandlung von Crotonaldehyd mit Alkoholen bei Gegenwart von Mineralsäuren, worüber, gleichfalls nach Abschluß der vorliegenden Arbeit, der schon genannte G. Meier[11]) bereits berichtet hat:



Die Mehrzahl meiner Versuche wurde mit 1,1,3-Triäthoxybutan (III, R=C_2H_5) angestellt. Die Verbindung verliert an dem oben schon genannten Phosphatkontakt bei 350° recht glatt 2 Moleküle Alkohol, bildet dabei 1-Äthoxybutadien (IV, R=C_2H_5) und ist dem Crotonaldehyd-diäthylacetal als Ausgangsmaterial vorzuziehen.

Damit wird 1-Äthoxybutadien nunmehr ganz analog dem 2-Äthoxybutadien zugänglich, das Dykstra[12]) aus dem 1,3,3-Triäthoxybutan hergestellt hat..

Außer dem primären Natriumphosphat sind noch viele andere Kontaktsubstanzen brauchbar. Versucht man, die Kontakte nach bestimmten gemeinsamen Eigenschaften zusammenzufassen, so lassen sich beim bisher erreichten Stand meiner Versuche zwei Gruppen von Kontakten unterscheiden: Solche von „schwach saurem" Charakter und solche, die ohne spezielle chemische Reaktionsfähigkeit als allgemein oberflächenaktiv bezeichnet werden müssen.

Geeignete „schwach saure" Kontakte sind z. B., nach steigender Wirksamkeit geordnet, Aluminiumsulfat, Bortrioxyd, Magnesiumsulfat, Borphosphat ($3B_2O_3 \cdot 2P_2O_5$), primäres Natriumphosphat, Silicagel, sek. Magnesium- und Aluminiumphosphat (beide mit Wasserglas gekörnt). Wirksame oberflächenaktive Substanzen sind Frankonit, Fullererde, aktive Tonerde (nach Brockmann), A-Kohle.

[11]) B. **76**, 1016 (1943).
[12]) Am. Soc. **56**, 1169 (1934).

Meine Einteilung schließt eine gewisse Willkür in sich insofern, als z. B. Silicagel ebensogut in die zweite Gruppe eingereiht werden könnte und man außerdem über den „sauren Charakter" einiger Vertreter der ersten Gruppe in Zweifel sein kann. Sicherlich wird es noch viel mehr brauchbare Kontakte für diese Alkoholabspaltung geben, und es ist sehr wohl möglich, daß mit fortschreitender Kenntnis solcher Stoffe die oben angeführten Merkmale überhaupt gegenstandslos werden. G. Meier hat in der oben zuerst zitierten Arbeit einen Bariumoxyd-Kieselsäure-Kontakt angegeben, den man eher als basisch bezeichnen könnte.

Die Temperaturoptima liegen für die verschiedenen Katalysatoren verschieden. Bei den niedrigsten Temperaturen (200—250°) wirkten bisher Silicagel und Aktivkohle, bei den anderen Kontakten muß man das Temperaturgebiet 250—350° einhalten.

Die besten erreichten Ausbeuten liegen bei 80%, die schlechtesten bei 30%.

Den eben genannten überhaupt wirksamen Substanzen steht eine große Zahl völlig unwirksamer Produkte gegenüber, z. B. Zinkwolle, Kupferfolie, Eisenspäne, Kupfer-Kupferoxyd-Wasserglas, Calciumoxyd und -chlorid, Quarzkörner (nach Dennstedt), Quarzwolle, Asbest, Bimsstein, Tonscherben, Glaswolle, Kokskörner. Bei allen diesen Substanzen geht das Triäthoxybutan bei 350°, in einzelnen Fällen sogar bei 450° völlig unverändert durch. Die Versuche mit diesen Kontakten wurden mit Rücksicht auf diesbezügliche Angaben in der oben zitierten Wichterleschen Patentschrift angestellt. Wichterles Erfahrungen konnten bei meinen — allerdings nicht genau mit den Wichterle'schen identischen — Versuchen nicht bestätigt werden. Auch viele andere Angaben dieser Schrift halten einer Nachprüfung nicht stand, worauf hier im einzelnen nicht eingegangen werden soll.

Als Nebenprodukte entstanden in meinen Versuchen bei verminderter Aktivität der Kontakte gelegentlich Crotonaldehydacetale, wobei nur 1 Mol Alkohol abgespalten wird. Unter anderen Bedingungen — Kochen der Trialkoxybutane mit aktivierter Tonerde — fand eine partielle Alkoholabspaltung in anderer Richtung statt, indem sich (III→V) 1,3-Dialkoxybutene-(1), Enoläther (V) der 3-Alkoxybutyraldehyde (II) bildeten. Die Verhältnisse liegen demnach ähnlich wie sie Dykstra[12]) beim 1,3,3-Triäthoxybutan auffand.

Umwandlungen der Alkoxybutadiene über Bromierungsprodukte

Einige Reaktionen der Alkoxybutadiene hat bereits Wichterle flüchtig überprüft. Er fand, daß die Substanzen sich beim Stehen, vor allem in der Wärme, zu kautschukartigen Massen polymerisieren, er stellte ihre Kupplungsfähigkeit gegenüber Diazoverbindungen fest und führte eine Reihe von Dien-Synthesen durch, auf die noch zurückzukommen sein wird.

Mir schien zunächst das Verhalten des 1-Äthoxybutadiens gegen Brom einiges Interesse zu bieten: Bromiert man nicht zu verdünnte Lösungen der Substanzen bei nicht zu tiefen Temperaturen, so tritt binnen kurzem eine stürmische Spontanreaktion unter Schwarzwerden und völliger Verharzung ein. Das findet auch mit Brom im Unterschuß statt.

Bromiert man konzentrierten Crotonaldehyd-enoläther bei —80°, so tritt die gleiche Erscheinung kurze Zeit nach dem Herausnehmen aus der Kühlung ein, auch wenn zunächst nur mit ganz wenig Brom versetzt wurde. Diese Erscheinungen stehen sicherlich im Zusammenhang damit, daß, wie ich feststellen konnte, 1-Alkoxybutadiene (vielleicht auch Vinyläther?) ganz allgemein von Substanzen vom Typ des Monochlormethyläthers — $CH_3O \cdot CH_2Cl$ — rasch und vollständig polymerisiert werden. Das Bromadditionsprodukt, etwa von der Formel VII, enthält Brom in der gleichen Bindung wie im Halogen-methyläther, womit die Erscheinung erklärt wäre.[13])

Anders werden die Erscheinungen bei vorsichtiger Bromierung in ätherischer Lösung bei —80°. Man kann hier deutlich die beiden möglichen Reaktionsstufen unterscheiden. Die erste, das Dibromid, ist bei tiefer Temperatur kristallin nachgewiesen. Die zweite, das Tetrabromid IX ist auch bei Zimmertemperatur fest, zersetzt sich allerdings durch Feuchtigkeit sehr leicht.

Für die Struktur des Dibromids kommen die 3 Formeln VI—VIII

$Br \cdot CH_2 \cdot CH(Br) \cdot CH : CHOC_2H_5$ (VI) $\qquad$ $CH_2 : CH \cdot CH(Br) \cdot CH(Br)OC_2H_5$ (VII)

$BrCH_2 \cdot CH : CH \cdot CH(Br)OC_2H_5$ (VIII) $\qquad$ $Br \cdot CH_2 \cdot CH(Br) \cdot CH(Br) \cdot CH(Br)OC_2H_5$ (IX)

in Betracht. VIII ist wohl die wahrscheinlichste. Ihr entsprechen gewisse unten zu erläuternde Reaktionen. Infolge der möglichen Allylverschiebung ist es natürlich schwer, sichere Schlüsse aus dem Ablauf von Umwandlungsreaktionen zu ziehen.

[13]) Die polymerisierende Wirkung selbst erklärt sich vielleicht nach folgendem Schema:

$$CH_3 \cdot O \cdot CH_2 \cdot Cl + CH_2 : CH \cdot CH : CHOC_2H_5 \rightarrow CH_3 \cdot O \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH : CH \cdot \underset{\displaystyle OC_2H_5}{CH} \cdot Cl$$

$$CH_3O \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH : CH \cdot \underset{\displaystyle OC_2H_5}{CH} \cdot CH_2 \cdot CH : CH \cdot \underset{\displaystyle OC_2H_5}{CH} \cdot Cl$$

$$\rightarrow CH_3OCH_2 \cdot (CH_2 \cdot CH : CH \cdot \underset{\displaystyle OC_2H_5}{CH})_n Cl$$

deren einzelne Phasen der von F. Straus und W. Thiel (A. 525, 151 [1936]) ausführlich beschriebenen Reaktion entsprechen würden.

Behandelt man die ätherische Lösung des Dibromids mit 1 Äquivalent Natriumalkoholat, so verliert es rasch ein Atom Brom, was auf Formel VII oder VIII hindeutet. Für das Reaktionsprodukt kommen die Formeln X und XI in Betracht,

$CH_2 : CH \cdot CH(Br) \cdot CH(OC_2H_5)_2$ (X)

$Br \cdot CH_2 \cdot CH : CH \cdot CH(OC_2H_5)_2$ (XI)

$BrCH : CH \cdot CH : CHOC_2H_5$ (XII)

die zueinander im Verhältnis der Allyltautomerie stehen. XI sollte begünstigt sein. Darauf deuten auch weiter unten beschriebene Umsetzungen dieses Bromacetals hin. Beim Destillieren über Kaliumcarbonat i. V. verliert diese Verbindung ziemlich leicht ein Molekül Alkohol. Diese Zersetzung tritt demnach viel leichter ein als die analoge Bildung des 1-Äthoxybutadiens selbst aus Crotonaldehyd-acetal. Das Ergebnis ist ein Bromäthoxy-butadien, das bei starker Abkühlung erstarrt und dann bei —4° wieder schmilzt und danach einheitlich zu sein scheint. Mit salzsaurem p-Nitrophenylhydrazin geschüttelt, liefert es unter Abspaltung der Äthoxylgruppe ein kristallisiertes Nitrophenylhydrazon (Schmp. 107—108°), das vom analogen Derivat des α-Brom-crotonaldehyds verschieden ist. Das Bromäthoxy-butadien hat hiernach wohl die Formel XII, und das führt für die Vorstufe, das Brom-crotonaldehyd-acetal, zu Formel XI.

Das Tetrabromid IX gibt mit Alkoholat ein Tribrom-butyraldehyd-acetal, dessen mögliche weiteren Umwandlungen bisher nicht näher untersucht wurden.

Arbeitet man bei diesen Bromierungen ursprünglich in Alkohol statt in Äther als Lösungsmittel, so sind die Reaktionsprodukte andere, weil allem Anschein nach der Alkohol mitreagiert. Es findet, zum mindesten teilweise, auch Anlagerung von Alkylhypobromit statt.

Um auch diesen Reaktionsverlauf genauer kennenzulernen, war es zweckmäßig, von vornherein auf die ausschließliche Anlagerung von Alkyl-hypobromit hinzuarbeiten. Dies ist nach neueren Untersuchungen A. A. Petrows[14]) am Butadien möglich, wenn man Alkoxybutadien in Alkohol mit gewissen N-Halogenverbindungen zusammenbringt. Petrow hat vornehmlich mit Benzolsulfo-dibromamid gearbeitet, ich erhielt die besten Resultate mit N-Bromsuccinimid.

Die Bromäthoxylierung des 1-Äthoxy-butadiens liefert erwartungsgemäß ein Brom-diäthoxybuten, für das grundsätzlich bei Beachtung der 1,2- und 1,4-Anlagerung nicht weniger als 6 verschiedene Strukturformeln in Frage kommen, die hier nicht alle angeführt werden sollen,

[14]) C. 1939 I, 1957, Orig. russisch.

weil es sich ganz offensichtlich wieder um das oben schon erwähnte γ-Bromcrotonaldehyd-diäthylacetal XI handelt. Alkoholische Kalilauge ersetzt das Brom gegen Äthoxyl und das entstehende Triäthoxy-buten kann in verschiedener Weise in Furan oder auch Pyrrol übergeführt werden, es dürfte demnach die Formel XIII des γ-Äthoxy-crotonaldehyd-acetals haben.

$C_2H_5O \cdot CH_2 \cdot CH : CH \cdot CH(OC_2H_5)_2$ XIII

$C_2H_5O \cdot CH : CH \cdot CH : CHOC_2H_5$ XIV

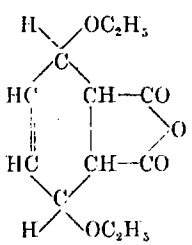
$C_2H_5O \cdot CH_2 \cdot CH : CH \cdot CHO$ XIIIa

Furan bildet sich beim Erhitzen des Triäthoxybutens mit Wasser im Bombenrohr oder beim Kochen mit verd. Salzsäure. Gibt man nach dem Erwärmen mit verd. Salzsäure noch Eisessig und Ammoniak zu, so entsteht Pyrrol.

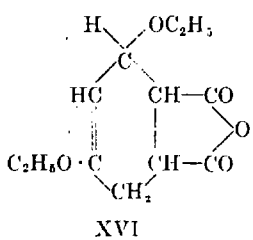
Das Triäthoxybuten geht weiter an Silicagel bei 250° i. V. in ein Diäthoxy-butadien über, das nach Lage der Dinge nur das 1,4-Derivat (XIV) sein kann. Obwohl die Reaktion bisher nur im kleinen Maßstab durchgeführt werden konnte, war ein Konstitutionsbeweis durch folgende Reaktionen möglich:

1. Das Diäthoxy-butadien gibt, mit verd. Salzsäure erhitzt, Furan.

2. Die Verbindung liefert, in geeigneter Weise (vgl. weiter unten) mit Maleinsäureanhydrid behandelt, glatt ein wohl kristallisierendes Additionsprodukt, dessen Zusammensetzung auf die Formel XV stimmt. Dieses Produkt geht bei der Destillation glatt unter Verlust zweier Moleküle Alkohol in Phthalsäureanhydrid über. Das stellt die angenommene Konstitution des Diäthoxybutadiens wohl endgültig sicher, denn alle



XV



XVI

etwa denkbaren isomeren Formeln müßten wenigstens eine Äthoxylgruppe an einem mittelständigen Kohlenstoffatom des Butadiens tragen, womit für das Produkt der Dien-Synthese etwa Formel XVI in Frage käme, mit der die Leichtigkeit der Bildung von Phthalsäureanhydrid nicht in Einklang stehen würde.

Das 1,4-Diäthoxy-butadien wäre ein Dienoläther des Succindialdehyds, dessen ausführliche Untersuchung geplant ist. Eine glatte Verseifung zu diesem Aldehyd war indes bisher nicht möglich, weil das Molekül sich offenbar nach Abspaltung der ersten Äthoxylgruppe zunächst zum γ-Äthoxy-crotonaldehyd (XIIIa) stabilisiert und dieser dann erst unter energischen Bedingungen, die gleich zum Furan führen, weiter reagiert. Jedenfalls gibt das 1,4-Diäthoxy-butadien mit salzsaurem Nitrophenylhydrazin das Nitrophenylhydrazon des γ-Äthoxy-crotonaldehyds, das in gleicher Weise auch aus dem Triäthoxybuten (XIII) erhalten werden kann.

Es sei im übrigen noch erwähnt, daß die gleichen Umwandlungsprodukte auch aus dem Bromdiäthoxy-buten erhalten werden können, das über das Anlagerungsprodukt von Brom an 1-Äthoxy-butadien in Äther zugänglich ist.

Polymerisation der 1-Alkoxybutadiene

Über die Polymerisationsfähigkeit des 1-Acetoxybutadiens hat Rappen[10] schon berichtet. Er fand, daß die Substanz bereits bei Zimmertemperatur in kautschukartige Massen übergeht. Bei höherer Temperatur soll allerdings die Polymerisation von einer Essigsäure-abspaltung begleitet sein.

Über die Polymerisationsfähigkeit des 1-Äthoxybutadiens gibt Wichterle[4] nur kurz an, daß dieser Stoff sich beim Stehen gleichfalls zu kautschuk-ähnlichen, mehr oder minder zähen Massen polymerisiert.

Nach meinen Erfahrungen ist die Neigung der 1-Alkoxybutadiene zur Polymerisation nicht sehr groß, was mit der allgemeinen Regel übereinstimmt, daß Substituenten in 2-Stellung Butadiene stärker aktivieren als solche in 1-Stellung.

Reine 1-Alkoxybutadiene polymerisieren sich unter Luftausschluß erst nach Monaten. Auch bei 100—150° ist die Polymerisation nur langsam, und es bilden sich erhebliche Anteile flüssiger Dimerer.

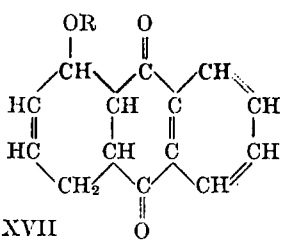
Bei Luftzutritt oder auf Zusatz von Peroxyden tritt Polymerisation zu höher molekularen Produkten ein, die meist farblos sind, aber, insbesondere mit Benzoylperoxyd, auch gelblich werden können. Gegen Kontakte wie Mineralsäure, Chlorzink, Acetylchlorid sind die Substanzen sehr empfindlich. Es treten lebhafte Spontan-polymerisationen, meist von Verfärbungen begleitet, ein. Auf die Wirkung von α-halogeniertem Äther wurde schon verwiesen.

Das Verhalten der 1-Alkoxybutadiene bei der Mischpolymerisation soll noch geprüft werden. Bisher lagen hier lediglich Beobachtungen Wichterles[4] vor, nach denen Maleinsäureanhydrid mit 1-Alkoxybutadienen in lebhafter Reaktion Heteropolymerisation gibt, was Rappen[10] auch für das 1-Acetoxy-butadien konstatiert hat. Auf diese Prozesse wird weiter unten noch ausführlich eingegangen.

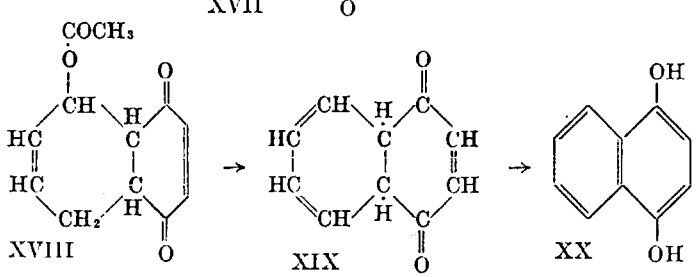
Reaktionen von Abkömmlingen des Enol-crotonaldehyds mit dienophilen Komponenten

Über das Verhalten der Abkömmlinge des Enol-Crotonaldehyds gegenüber dienophilen Stoffen lagen bereits etwas ausführlichere Beobachtungen vor. Wichterle[4]) hat Alkoxybutadiene in normaler Weise mit Acrolein und Crotonaldehyd zusammengelagert, Langenbeck[6]) in grundsätzlich gleicher Weise 1-Dialkylamino-butadien mit Acrolein und Chinonen. Dialkylamino-butadiene traten weiter unzweifelhaft als Zwischenprodukte auch bei Reaktionen auf, die in einem Patent[15]) neueren Datums beschrieben und als unmittelbare Dien-Synthesen zwischen Chinonen und Enol-croton-aldehyd gedeutet werden könnten. Ich habe zunächst das Beobachtungsmaterial etwas ergänzt: Auch 1-Alkoxybutadiene reagieren mit Chinonen, z. B. α-Naphtochinon, wobei zwar als Endprodukte wie bei Langenbeck und wie in dem Patent Anthrachinon entsteht, mit dem Unterschied jedoch, daß unschwer das erste Additionsprodukt (XVII, $R = C_2H_5$) zu fassen ist, das dann nach Dehydrierung und Alkoholabspaltung Anthrachinon liefert. Analog verläuft die Reaktion mit 1-Acetoxy-butadien. Das erste Additionsprodukt ist XVII, $R = COCH_3$. Kocht man dieses mit Essigsäureanhydrid bei Gegenwart von etwas Natriumacetat, so tritt zunächst ohne Dehydrierung nur 1 Mol Essigsäure aus, und es bildet sich Anthrahydrochinon-monoacetat.

p-Benzochinon als Reaktionskomponente wurde gegenüber dem 1-Acetoxy-butadien erprobt: Mischt man in Eisessig die beiden Stoffe in äquivalenten Mengen zusammen, so fällt nach kurzer Zeit das normale Additionsprodukt (XVIII) aus,



XVII



XVIII XIX XX

[15]) D.R.P. 715 201; C. 1942 I, 1811.

das dann beim Kochen mit Natronlauge oder mit Essigsäureanhydrid — Natriumacetat Essigsäure abspaltet und gemäß XVIII→XIX→XX (über Zwischenformen mit anderer Lage der Doppelbindungen) Naphthohydrochinon (XX) bzw. dessen Diacetat liefert. Ganz anders verläuft der Prozeß, wenn Natriumacetat — auch in Spuren — schon beim Zusammenkommen von Chinon und Enolacetat vorhanden ist. Das Salz katalysiert die Abspaltung von Essigsäure aus XVIII ungemein stark. Es entsteht Naphthohydrochinon bereits, während noch unverändertes Benzochinon in der Lösung vorhanden ist. Naphthohydrochinon wird dann durch Benzochinon zu 1,4-Naphthochinon dehydriert, Naphthochinon aber reagiert mit Enolacetat weiter unter Bildung von Anthrachinon. Die auch in dieser Phase nochmals nötige Dehydrierung besorgt wieder das Benzochinon, das sich am Schluß des Versuches in Form von Hydrochinon-diacetat vorfindet.

Handelte es sich in diesen Versuchen lediglich um Sicherstellung von Analogien zu bekannten Reaktionstypen, so führte das ausführlichere Studium der Reaktion zwischen 1-Alkoxy- bzw. Acetoxybutadien und Maleinsäureanhydrid zu neuen, und wie mir scheint, methodisch und theoretisch weiterführenden Erkenntnissen.

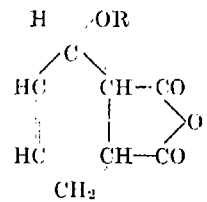
Die — oben schon flüchtig erwähnte — Einwirkung von Maleinsäureanhydrid auf Abkömmlinge des Enol-crotonaldehyds ist von Wichterle[4]) (Enoläther), Rappen[10]) (Enolacetat) und Langenbeck[6]) (Dialkylamino-butadien) beschrieben worden. Alle Autoren stimmen darin überein, daß die im übrigen lebhaften Reaktionen keine normale hexacyclischen Additionsprodukte liefern. Vielmehr findet unter Verharzung Hetero-polymerisation[16]) statt. Langenbeck spricht allerdings nur von einer „Verharzung" der Dialkylamino-butadiene durch das „saure" Maleinsäureanhydrid, ich halte aber auch hier das Vorliegen von Hetero-polymerisation für wahrscheinlich.

Ähnliche Erfahrungen sind beim Studium der Einwirkung von Maleinsäureanhydrid auf 2-Alkoxy-butadiene[17]), 1-Cyanbutadien [18]) und einige andere komplizierte Butadiene[19]) gemacht worden.

Ein erneutes Studium der Reaktion zwischen 1-Äthoxy-butadien und Maleinsäureanhydrid führte zunächst zur Bestätigung dieser Befunde. Die Substanzen vereinigen sich kurze Zeit nach dem Vermischen unter Selbsterwärmung und schließlich sehr lebhafter Reaktion zu einem zähen Harz. Eine Dunkel- bis Schwarzfärbung findet aber nur bei Verwendung von technischem Anhydrid statt. Reinstes, mehrfach i. V. destilliertes Maleinsäureanhydrid liefert helle, beim Arbeiten in Lösung völlig farblose Produkte. Die gebildeten Hetero-polymerisate lösen sich nur unvollkommen in Alkali, sie sind also wohl sehr hochmolekular.

[16]) Vgl. Wagner-Jauregg, B. 63, 3218 (1930).
[17]) Petrow, C. 1937 1, 1921 (Orig. russ.)
[18]) Coffmann, Am. Soc. 57, 1981 (1935).
[19]) Dykstra, Am. Soc. 58, 1747 (1936) und [13]) S. 1978.

Ich setzte mir nun zunächst zum Ziel, diese Reaktion umzulenken und die normale Dien-Synthese zum Vorschein zu bringen. Da Chinone sich normal addieren, kann es sich im Falle der Reaktion des Maleinsäureanhydrids eigentlich nur um starke Geschwindigkeitsunterschiede zweier miteinander konkurrierender Vorgänge handeln. Durch Arbeiten in verd. Lösung gemäß einer von K. Ziegler[20]) und Mitarbeitern erprobten Ausführungsform der Dien-Synthese kann man in der Tat die Heteropolymerisation zurückdrängen und auch das normale Additionsprodukt XXI, $R = C_2H_5$ erhalten. Das so erstmals synthetisierte 3-Äthoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäureanhydrid (XXI) ist eine destillierbare, kristalline Substanz vom Schmp. 38°.



XXI

Nachdem die Verbindung einmal bekannt war, machte es keine Schwierigkeiten, sie zu etwa 20% auch in dem harzigen Produkt der Vereinigung von Äthoxybutadien und Maleinsäureanhydrid im conc. System nachzuweisen.

Verhinderung der Hetero-polymerisation durch Inhibitoren („Methylenblaueffekt")

Die Umlenkung der Reaktion durch Verdünnung entspricht dem, was man auf Grund statistischer reaktionskinetischer Überlegungen erwarten sollte. Nicht vorauszusehen war die Beobachtung, daß man die Mischpolymerisation durch geeignete Inhibitoren weitgehend unterdrücken kann. Dann wird die Dien-Synthese zur Hauptreaktion. Als besonders wirksam hat sich Methylenblau erwiesen. Spuren dieses Farbstoffes unterdrücken die Heteropolymerisation im conc. System stark[21]). Arbeitet man außerdem in mäßiger Verdünnung, so kann man praktisch das gesamte Material der Dien-Synthese zuführen. Dieser neue („Methylenblau")-Effekt tritt besonders augenfällig in Erscheinung, wenn man in 2 Vergleichsversuchen je 5 g Äthoxybutadien und Maleinsäureanhydrid in 100 ccm thiophenfreiem Benzol mit und ohne Zugabe von 1 mg Methylenblau erhitzt. Beim Kochen trübt sich dann die Lösung ohne Methylenblau alsbald, und es fällt, ziemlich fest an der Glaswand haftend, ein sehr hochmolekulares Harz aus, das sich in Lauge nicht löst und mit organischen Lösungsmitteln höchstens quillt. Das Produkt macht etwa 10% der Gesamtmenge aus. Aus dem Benzol kann man weiter 45% alkalilösliches und demnach niedriger molekulares Harz isolieren, dazu 35% des Körpers XXI, der sich bei der gewählten Concentration (0,5 molar) schon in dieser Menge bildet.

[20]) A. 551, 13, 49ff. (1942).

[21]) Es ist mir nachträglich bekanntgeworden, daß bei der technischen Erzeugung von Acrylsäure und deren Ester Methylenblau als Inhibitor der Polymerisation verwandt wird.

Die Lösung mit Methylenblau bleibt völlig klar und liefert, neben 11% löslichem Harz, über 80% des cyclischen Produkts.

Die Wirkung des Methylenblaus in diesen Versuchen ist vergleichbar mit der Wirkung des Pyrogallols auf den Ablauf der Reaktion zwischen SO_2 und Butadien. Die reinen Komponenten geben ein hochmolekulares Polysulfon, mit Pyrogallol entsteht das cyclische Butadiensulfon[22]) (2,4-Dihydrothiophensulfon).

Für die Dien-Synthese wird die Möglichkeit eines ähnlichen Effekts hiermit zum ersten Male klar erwiesen. Zwar sind schon Dien-Synthesen bei Gegenwart von Inhibitoren durchgeführt worden. So setzten Alder und Rickert[23]) bei der Zusammenlagerung von je 1 Molekül Styrol und Butadien etwas Acetylendicarbonsäure zu.

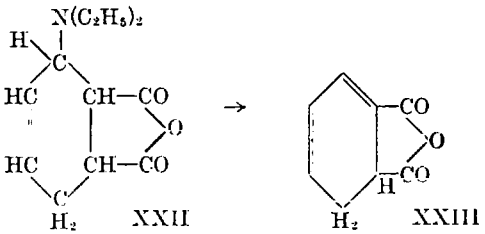
Die Anlagerung wird durch langes Erhitzen (14 Stdn.) auf hohe Temperaturen (80°) erzwungen. Hierbei müssen die „Kettenpolymerisationen, die bekanntlich sowohl beim Styrol als auch beim Butadien sehr leicht vor sich gehen, in bekannter Weise durch Inhibitoren zurückgedrängt werden".

Die Verhältnisse liegen hiernach anders als in meinem Fall. Unter den Versuchsbedingungen — normale bis mäßig erhöhte Temperatur in Benzol — würden sich weder Maleinsäureanhydrid noch 1-Äthoxy-butadien mit merklicher Geschwindigkeit polymerisieren. Erst die gegenseitige Steigerung der Reaktionsfähigkeit führt zur störenden Heteropolymerisation, und diese wird durch den Inhibitor unterdrückt.

Theoretisch bedeutet die Entdeckung dieses „Methylenblau-Effekts" offenbar, daß die Aktivierungsmechanismen der Heteropolymerisation und der Dien-Synthese von ganz verschiedener Art sind. Nur der erste wird durch Methylenblau beeinflußt.

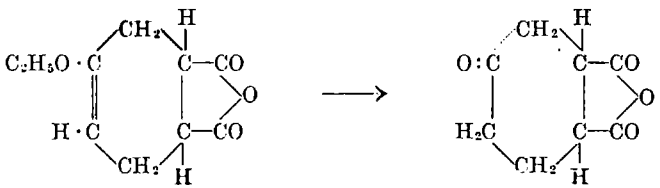
Es war zu erwarten, daß man mit dem gleichen Kunstgriff auch noch andere, bisher nicht durchführbare Dien-Synthesen würde verwirklichen können. Das ist in der Tat der Fall:

1-Acetoxybutadien liefert so glatt das gut kristallisierende Addukt XXI (R = $COCH_3$), 1-Diäthylamino-butadien die Verbindung XXII, die beim Kochen mit Salzsäure Diäthylamin verliert und in 2,3-Dihydro-phthalsäure (XXIII) übergeht



[22]) Staudinger und Ritzenthaler, B. 68, 463 (1935).
[23]) B. 71, 379, 380 (1938).

2-Äthoxybutadien, von dem, wie weiter oben erwähnt, bisher auch nur die Hetero-polymerisation mit Maleinsäureanhydrid bekannt war, liefert 4-Äthoxy-1,2,3,6-tetrahydrophtalsäureanhydrid (XXIV), dessen Konstitution aus seinem Übergang in die bekannte 4-Keto-hexahydrophthalsäure (XXV) mit Salzsäure folgt.



XXIV XXV

Der Anwendungsbereich der Dien-Synthese ist durch diese Beobachtungen erweitert worden.

Tab. 1. Versuche in Äther

100 ccm Äther + 2 mg bzw. 100 mg „Zusatz", 10 g Maleinsäure-anhydrid + 10 g 1-Äthoxybutadien

Zusatz	Ausbeute an cyclischem Additionsprodukt in %		
	2 mg Zusatzsubstanz		100 mg Zusatzsubstanz
kein Zusatz	20		
Anthrachinon	19	unwirksam	22,2
Indanthrenkhaki	19		30,3
Fluorescein	27		—
Indigotin	28		47
Alizarin	30		52
Dimethylnaphthochinon	31	schwache	31
Indigotrisulfonat	32	Wirksamkeit	—
Thionin	32		—
Indanthrenblau B.C.S.	33		—
Bismarckbraun R	39		87
Kristallviolett, Carbinolbase	40		—
Toluylenblau	45	mäßige	—
α-Naphthochinon	49	Wirksamkeit	70
Malachitgrün	50		49
Neutralrot	54		—
Phenanthrenchinon	57		90
Safranin T	63		—
Methylenblau B. Extra Merck	65	gute	—
2,6-Dichlorphenol-indophenol	65	Wirksamkeit	—
Pyrogallol	65		—
β-Naphthochinon	70	sehr gute	75
Methylenblau, kristallisiert	84	Wirksamkeit	—

Natürlich bot die Frage einiges Interesse, welche Verbindungen ähnlich dem Methylenblau zu wirken vermögen. Da nicht ersichtlich war, auf welcher Eigenschaft des Methylenblaus die Wirkung beruht, habe ich zunächst einmal ziemlich empirisch eine Reihe von Zusatzsubstanzen durchgeprüft, und zwar in 2 Versuchsserien in Äther mit je 2 mg und 100 mg Zusatzsubstanz und einer Serie in Aceton mit 2 mg Zusatz. In Äther ist ein Teil der Zusätze nur unvollkommen löslich, so daß die Versuche wegen der Verschiedenheit der gelösten Mengen nicht sämtlich streng vergleichbar sind. In Aceton sind die Löslichkeiten der Zusätze durchweg größer. Im übrigen gehen viele Zusätze in Lösung, wenn die Reaktionen in Gang kommen.

Die Versuche sind jeweils mit 2 und mit 100 mg Zusatzsubstanz ausgeführt worden, sie sind hier in der Reihenfolge der Wirksamkeit der Zusätze im 2-mg-Versuch angeordnet. Die Zahlen sind auf etwa 5% richtig, d. h. die Reihenfolge der Substanzen hat nur orientierenden Charakter. Ich habe die Zusätze roh in Gruppen eingeteilt. Bei Ausbeuten bis 20% sind die Produkte unwirksam, da auch im Blindversuch 20% erreicht werden. Bis etwa 33% Ausbeute zähle ich die schwache, bis 60% die mäßige, bis 70% die gute und darüber die sehr gute Wirksamkeit.

Bei 100 mg Zusatz sind die Ausbeutezahlen meist nur schwach erhöht wegen der geringen Löslichkeit der Zusätze. Lediglich mit 100 mg Bismarckbraun und Phenanthrenchinon werden sehr hohe, präparativ gut brauchbare Ausbeuten erzielt. Beim Bismarckbraun, das ja eine sehr wenig definierte Substanz ist, wird vielleicht der eigentliche Polymerisations-verzögerer aus den zugegebenen 100 mg durch das Lösungsmittel extrahiert.

Es sind außer den oben beschriebenen noch einige orientierende Versuche mit Zusätzen von 5 bis 10 mg einiger weiterer organischer Substanzen angestellt worden.

Je 10 mg Thioharnstoff, Thiocarbanilid, Äthylmercaptan, Diäthylsulfid und Diphenylamin waren schwach bis mäßig wirksam (30—50% Ausbeute), 5 mg Chinon führten zu einer Ausbeute von 50%, waren also gut wirksam. Diese organischen Verbindungen werden vielfach in Patentschriften als Polymerisations-verzögerer genannt.

Bei den Versuchen in Aceton fällt auf, daß bereits ohne Zusatz die hohe Ausbeute von 45% an normalem Additionsprodukt erreicht wird. Es scheint hiernach auch ein starker Einfluß des Lösungsmittels auf den Gang der Reaktion zu existieren, sind doch auch in Benzol die Ausbeuten höher als in Äther. Ausführlicher wurde dies bisher nicht studiert. Ein solcher Einfluß würde aber kaum wundernehmen, da die Lösungsmittel selbst auch als mehr oder weniger wirksame Inhibitoren wirken könnten.

Tab. 2. Versuche in Aceton
100 ccm Aceton, 2 mg Zusatz, 10 g Maleinsäureanhydrid, 10 g 1-Äthoxybutadien

Nr.	Zusatz	Ausbeute	Redoxpotential
1	ohne Zusatz	43%	
2	Indigotrisulfonat	47%	—0,07
3	Alizarin	55%	
4	Anthrachinon	56%	
5	Indigotin	56%	
6	Indigotetrasulfonat	67%	—0,03
7	Methylenblau, B „extra" Merck	70%	0,01
8	Thymolindophenol	70%	0,18
9	Methylenblau krist.	76%	
10	Indigodisulfonat	77%	—0,11
11	Safranin T	77%	—0,29
12	Neutralrot	85%	0,32
13	Pyrogallol	85%	
14	2,6-Dichlorphenol-indophenol	92%	0,23
15	Hydrochinon	92%	
16	Toluylenblau	93%	0,11
17	Thionin	94%	0,06

Die Reihenfolge der Wirksamkeit der Polymerisations-verzögerer ist eine andere als in Äther. Das kommt, wie oben schon angedeutet, daher, daß sämtliche geprüften Substanzen in Aceton völlig löslich sind. Besonders auffällig ist die hohe Wirksamkeit des Thionins in Aceton. Es ist in diesem Lösungsmittel der beste bisher gefundene Polymerisationsverzögerer. In Äther ist die gleiche Substanz wegen zu geringer Löslichkeit fast unwirksam.

Unter den untersuchten Verbindungen findet sich eine ganze Reihe sog. Redoxfarbstoffe, weil ursprünglich ein Zusammenhang zwischen der Wirksamkeit und dem Redoxpotential vermutet wurde. Die zugesetzten kleinen Farbstoffmengen entfärben sich während des Versuchs. Diese Farbstoffe wurden der Kollektion „Indikatoren zur Bestimmung des Redoxpotentials" von Merck entnommen.

In der Tab. sind die zugehörigen Redoxpotentiale (für wäßrige Lösungen) verzeichnet. Der vermutete Zusammenhang besteht offenbar nicht. Allerdings könnte die Reihenfolge der Redoxpotentiale in Aceton eine andere sein.

Im ganzen ist festzustellen, daß sehr viele verschiedenartige Produkte die Mischpolymerisation mehr oder weniger weitgehend verhindern können. Eine klare Beziehung zwischen Wirksamkeit und Konstitution ist vorläufig nicht erkennbar.

Es ist zu Beginn dieses Abschnitts davon die Rede gewesen, daß Chinone im Gegensatz zum Maleinsäureanhydrid glatte Dien-Synthesen mit Äthoxybutadien liefern. Da Chinon und Anhydrid beide mit Bezug auf die addierende Doppelbindung ganz symmetrisch gebaut sind, war

bisher nicht recht einzusehen, warum das Anhydrid eine so ganz andere Reaktion bevorzugt. Da Chinone, wie die Zusammenstellungen oben zeigen, stark hemmend auf die Mischpolymerisation wirken können, so vermögen sie offenbar auch als Inhibitoren ihrer eigenen Mischpolymerisation aufzutreten, womit der erwähnte Unterschied seine ganz einfache Deutung fände. Es ließ sich übrigens zeigen, daß die Dien-Synthese gegenüber der Mischpolymerisation auch durch Temperaturerhöhung begünstigt werden kann. Erhitzte man Maleinsäureanhydrid und Äthoxybutadien im gleichen Lösungsmittel (Dichlordiäthyläther) in möglichst conc. Lösung einmal auf 125°, das andere Mal auf 30—40°, so bildeten sich im ersten Fall 35% des normalen cyclischen Additionsproduktes, im zweiten konnte dieses gar nicht gefaßt werden.

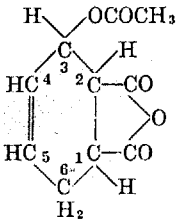
Hydrierte Phthalsäuren aus Crotonaldehyd[24])

Hydrierte Phthalsäuren verschiedener Art (Gegenstand klassischer Arbeiten A. v. Baeyers) sind durch die Dien-Synthesen von Butadien mit Maleinsäureanhydrid und Acetylendicarbonsäure bzw. -ester zugänglich geworden. Die im vorigen Abschnitt beschriebenen Versuche eröffnen einen neuen Weg zu verschiedenen Dihydrophthalsäuren, der in der gleich noch zu beschreibenden Variante bequemer sein dürfte als der Weg über die Acetylen-dicarbonsäure oder gar der v. Baeyersche über die partielle Hydrierung der Phthalsäure.

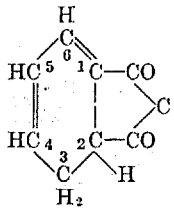
Als Vorstufe zur Darstellung von Dihydrophthalsäuren ist vor allem das 3-Acetoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäureanhydrid (XXVI) interessant, da, wie sich herausstellte, zu seiner Darstellung die Anwendung des reinen 1-Acetoxybutadiens nicht nötig ist. Kocht man vielmehr, wie in dem eingangs zitierten Wacker-Patent beschrieben, Crotonaldehyd einige Zeit mit Acetanhydrid und Natriumacetat und destilliert dann, am besten nach vorherigem Absaugen des kalt wieder auskristallisierten Acetats, das Gemisch i. V., so enthält das Destillat so reichliche Mengen des Enolacetats, daß es nach Zusatz von etwas Methylenblau oder Thionin ohne weiteres mit Maleinsäureanhydrid verkuppelt werden kann. Abermalige Destillation liefert Eisessig, etwas Crotonaldehyd sowie dessen Diacetat zurück, die sicherlich in geeigneter Weise wieder in den Prozeß zurückgeführt werden könnten. Im Rückstand verbleibt das gut kristallisierende Acetoxy-tetrahydrophthalsäure-anhydrid (XXVI).

Diese Verbindung kann nun leicht durch Entzug eines Moleküls Essigsäure weiter verändert werden. Je nach den Bedingungen bilden sich dabei verschiedene Produkte.

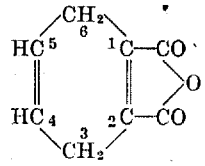
[24]) Vor kurzem erschien eine Arbeit von Alder und Schuhmacher (A. 564, 96 [1949]) über hydrierte Phthalsäuren, in der auf die Ergebnisse meiner hier vorliegenden Publikation bereits mehrfach Bezug genommen wird.



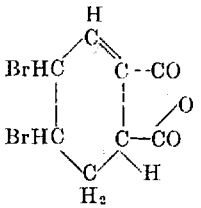
XXVI



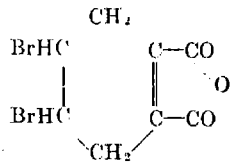
XXVII



XXVIII



XXIX



XXX

Thermische Zersetzung bei der Destillation unter Atmosphärendruck führt, indem auch noch Dehydrierung eintritt, zu Phthalsäureanhydrid, was nicht weiter interessant ist. I. V. destilliert das Acetoxy-produkt unzersetzt. Die Substanz verträgt auch Erwärmen mit Acetanhydrid auf dem Wasserbad, ist aber sehr empfindlich gegen die gleiche Behandlung bei Gegenwart von Spuren Natriumacetat. Unter diesen Umständen bildet sich glatt 3,6-Dihydrophthalsäureanhydrid (XXVIII).

Das gleiche Produkt entsteht auch aus dem Acetoxykörper mit Pyridin bei 100°.

Bei dieser Reaktion findet Verlagerung einer Doppelbindung statt, normal sollte 2,3-Dihydrophthalsäureanhydrid (XXVII) entstehen. Dieses bildet sich in mineralsaurer Lösung.

Kocht man das Acetoxy-tetrahydrophthalsäure-anhydrid kurze Zeit mit conc. Salzsäure auf, so scheiden sich schon in der Wärme Kristalle der freien 2,3-Dihydrophthalsäure (XXVII entspr.) ab, und nach dem Abkühlen kann man diese Säure in vorzüglicher Ausbeute aus der Lösung abfiltrieren. Vorsichtige Behandlung der Säure mit Acetanhydrid führt zum Anhydrid XXVII, weiteres Kochen dieses Anhydrids mit Acetanhydrid namentlich bei Gegenwart von Natriumacetat wieder zum Anhydrid XXVIII.

Auf dem eben beschriebenen Wege läßt sich 2,3-Dihydrophthalsäure auch aus 3-Äthoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäure-anhydrid (XXI, $R = C_2H_5$) gewinnen.

POLITECHNIKA ŚLĄSKA BIBLIOTEKA GŁÓWNA

Um die beiden Dihydrophthalsäure-anhydride noch näher zu charakterisieren, behandelte ich sie mit Brom.

Das 3,6-Dihydrophthalsäureanhydrid (XXVIII) reagiert mit zwei Atomen Brom in der Kälte in Chloroform unter Bildung eines Dibromids mit der Formel XXX. Die Doppelbindung zwischen den Carboxylgruppen addiert dabei kein Brom (vgl. die Reaktionsfähigkeit des Dimethylmaleinsäureanhydrids mit Brom). Auch die Anlagerung von katalytisch erregtem Wasserstoff findet leicht nur in 4,5-Stellung statt.

Unter den gleichen Bedingungen lagert auch das 2,3-Dihydrophthalsäureanhydrid (XXVII) nur zwei Atome Brom an. Es ist anzunehmen, daß auch dieses Mal die Doppelbindung zwischen Kohlenstoffatom 4 und 5 reagiert. Die entstehende Bromverbindung müßte demnach die Konstitution eines 4,5-Dibrom-2,3,4,5-tetrahydrophthalsäure-anhydrids (XXIX) haben. Mit Kaliumacetat in Essigsäureanhydrid geben beide Dibrom-anhydride Phthalsäureanhydrid.

Unter verschiedenen Bedingungen scheinen Umwandlungen der beiden hier beschriebenen Dihydrophthalsäuren bzw. -anhydride in weitere isomere Formen möglich zu sein. Meine diesbezüglichen Untersuchungen sind vorläufig lückenhaft geblieben. Es dürfte sich aber wohl lohnen, mit meinen leicht zugänglichen Produkten als Ausgangsstoffen nochmals das ganze, von A. v. Baeyer eröffnete formenreiche Gebiet der Dihydrophthalsäuren durchzuarbeiten, denn die klassischen Arbeiten A. v. Baeyers scheinen nach gewissen neueren Befunden[25]) an einigen Stellen etwas durch die Unvollkommenheit der damals angewandten Methoden belastet gewesen zu sein. Unter den verschiedenen isomeren Dihydrosäuren finden sich Formen, die als Dien, als dienophile Komponente und als cyclische Acrylsäuren aufgefaßt werden können, womit sie der verschiedensten Reaktionen fähig erscheinen, die sie vielleicht für das Kunststoffgebiet interessant machen, wenn sie nur bequem genug zugänglich sind.

Beschreibung der Versuche

Ausgangsmaterialien

Meine Erfahrungen bei der Darstellung der Trialkoxybutane decken sich im wesentlichen mit denen G. Meiers[10]), der seine Ergebnisse nach Abschluß meiner Versuche publiziert hat. Ich kann daher hier von einer nochmaligen ausführlichen Wiedergabe absehen und auf diesen Autor verweisen. Einige von mir bestimmte physikalische Konstanten seien mitgeteilt:

[25]) Diels und Alder, A. 460, 104, 105 (1928); B. 62, 2087 (1929); Alder, Backendorf, B. 71, 2205 (1938) und [19]).

	d_4^{20}	n_α^{20}	n_D^{20}	n_β^{20}	n_γ^{20}
1,1,3-Trimethoxy-butan:	0,9180	1,40073	1,40268	1,40735	1,41083
1,1,3-Triäthoxy-butan:	0,8750	1,40429	1,40620	1,41105	1,41455

Hieraus errechnen sich für beide Körper völlig normale Werte der Molekularrefraktion und -dispersion.

Apparaturen für die katalytische Zersetzung der Trialkoxybutane

a) Kleine Apparatur

Zur Darstellung kleiner Mengen von 1-Alkoxybutadienen und zum Ausprobieren verschiedener Substanzen als Katalysatoren diente die oben abgebildete „kleine Apparatur". Aus einem Claisenkolben von 50 bis 100 ccm, in dessen einem Schenkel ein Manometer, und in dessen anderem ein Tropftrichter und eine Einleitungskapillare für Stickstoff steckten, wurden die Ausgangsmaterialien bei Drucken von 15 bis 20 mm vor der Pumpe in rascher Tropfenfolge in das auf 250—350° erwärmte Kontaktrohr destilliert. Zwischen dem Anfang und dem Ende der Apparatur war durchschnittlich eine Druckdifferenz von 15 bis 30 mm Hg. Das Rohr lag in einem regulierbaren, elektrischen Ofen. Die Temperaturkontrolle erfolgte mit einem im Kontaktrohr liegenden Thermometer. Der Claisenkolben wurde im Ölbad je nach Versuchsdauer 15—70° über den Siedepunkt des jeweiligen Ausgangsmaterials erwärmt. Am Ende des Rohres war eine Vorlage angebracht, die mit Kohlensäure-Aceton, und eine zweite, die mit flüssiger Luft gekühlt wurde. Diese Anordnung bewährte sich für Versuchszwecke deshalb sehr gut, weil bei verschiedenen Katalysatoren auch sehr niedrig siedende Fraktionen entstanden und diese meist nur durch die flüssige Luft zurückgehalten werden konnten.

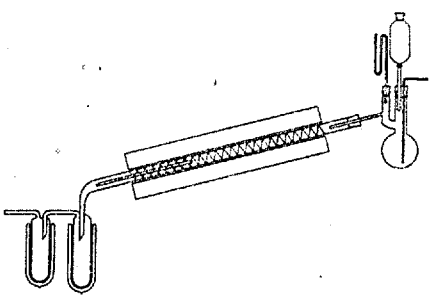


Fig. 1

Bei einem Rohrquerschnitt von 2,3 cm und einer Kontaktfüllung von 30 cm Länge konnten 100 g Ausgangsmaterial in etwa 45 Minuten bis zu einer Stunde durchgeschickt werden.

b) Große Apparatur

Um die Umsetzung von 1 kg und mehr in verhältnismäßig kurzer Zeit zu ermöglichen und nicht umgesetztes Material kontinuierlich dem Prozeß wieder zuführen zu können, wurde die „große Apparatur" (Fig. 2) gebaut.

Das diesmal senkrecht stehende Kontaktrohr A aus Duranglas hat einen Querschnitt von 40 mm und ist bis zu dem oberen seitlichen Ansatz B, der zum Ableiten der Reaktionsprodukte dient, 800 mm lang, etwa 400 mm über diesem Ansatz ist es mit einer Schliffkappe (NS 36) C verschlossen. Durch diese führt ein unten zugeschmolzenes Glasrohr bis ungefähr in die Mitte der Kontaktsubstanz hindurch. Dieses Rohr ist nicht mit der Schliffkappe verschmolzen, sondern

mittels eines Stückes Gummischlauch verschiebbar abgedichtet. Dieses Rohr dient zur Aufnahme dreier Thermoelemente, die eine ihrer Ableitungen gemeinsam haben, mit denen man die Temperatur des Kontaktes oben, in der Mitte und unten feststellen kann, oder aber zur Aufnahme eines Quecksilberthermometers T_1, das an einem Draht herabgelassen und zur Temperaturablesung jeweils für einen Moment hochgezogen werden kann. Es stellte sich als praktisch heraus, die Temperatur im oberen Drittel der Füllung zu messen.

Die Heizung erfolgte durch einen elektrischen Ofen D. Er besteht aus einem mit Asbestpapier belegten Eisenrohr, auf dem 28 m Chromnickeldraht von 2,14 Ohm pro m aufgewickelt waren. Zur besseren Wärmeisolierung werden hierüber noch 3 Lagen Asbestschnur umgelegt. Die Temperatur des Ofens wird über einen Stufentransformator gesteuert. Der Abstand zwischen der Wand des Kontaktrohres und der des Eisenrohres beträgt 5 mm.

Das Kontaktrohr trägt unten mittels Schliffs den Verdampfungskolben E von 250 ccm Inhalt, der im Ölbad passend geheizt wird und in den man das Ausgangsmaterial mittels des Tropftrichters G eintropfen lassen kann. Die hier verdampfte Substanz durchstreicht den Kontakt und verläßt den Kontaktraum bei B. Die Dämpfe gelangen zunächst in den Kühler H, der innen ein Rohr mit unter Rückfluß siedendem Äther und außen eine zusätzliche Kühlung durch eine wasserdurchflossene Bleischlange trägt. Der hier kondensierte Anteil gelangt durch eine Rückleitung über die Glasspirale K und den kleinen Kühler L in den Kolben E zurück. Der an H nicht kondensierte Teil wird schließlich in der auf —80° gekühlten Vorlage V_1 endgültig niedergeschlagen. V_1 steht über eine weitere, mit flüssiger Luft gekühlte Vorlage V_2 mit der Pumpe in Verbindung.

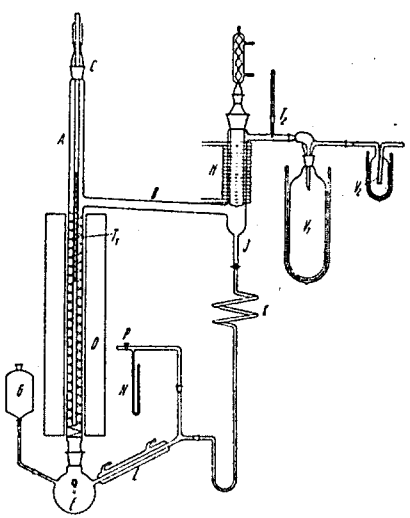


Fig. 2

In den Verdampfungskolben E kann durch einen dritten Ansatz mittels einer Kapillare Stickstoff eingeleitet werden. In die Rücklaufleitung zwischen Kühler H und Kolben E sind ein Hahn J, ein Manometer N sowie eine weitere Einlaßstelle für Stickstoff mit Hahn P eingeschaltet.

Ein Thermometer T_2 zwischen Kühler H und Vorlage V zeigt die Temperatur der Dämpfe an.

Zum Versuch wird der Kolben E im Ölbad auf eine Temperatur von etwa 50° über dem Siedepunkt des Ausgangsmaterials unter dem betreffenden Druck gebracht und die Substanz eingetropft, wobei Hahn J zunächst geschlossen bleibt. Haben sich über J 15—20 ccm Flüssigkeit angesammelt, so öffnet man J, und die Apparatur arbeitet von da an mit selbsttätigem Rücklauf des nicht umgesetzten Materials weiter. Die Druckdifferenz, zwischen N und der Pumpe gemessen, beträgt etwa 25 mm, der absolute Druck hinter der Pumpe 5—20 mm je nach der durchgesetzten Substanz.

In dieser großen Apparatur ist mit primärem Natriumphosphat, Silicagel und Aktivkohle als Kontakten gearbeitet worden. Die Herstellung des Phosphatkontaktes wird weiter unten beschrieben. Der Kontaktraum faßt 600—700 g des Kontakts.

Herstellung einiger Kontakte

Zur Darstellung der Natriumphosphat- und Magnesiumsulfat-Kontakte dienten die kristallwasserhaltigen Salze $NaH_2PO_4 \cdot 2\,H_2O$, $Al_2(SO_4)_3 \cdot 18\,H_2O$ und $MgSO_4 \cdot 2\,H_2O$. Erwärmte man diese durch zwei Bunsenbrenner von oben in einer Porzellanschale, die von unten noch durch einen weiteren Brenner schwach angewärmt wurde, so schmolzen die Salze erst in ihrem Kristallwasser, durch weiteres vorsichtiges Erwärmen und dauerndes Umrühren mit einem Metallspatel wurde die Konsistenz der Schmelze immer dickflüssiger. Bei einer Zähflüssigkeit, die ungefähr einem Brotteig gleichkam, drückte man diesen Brei durch ein Sieb von 2 mm Maschenweite hindurch und erzielte damit eine einheitliche Korngröße. Zur vollständigen Entwässerung erhitzte man die Katalysatoren im Kontaktrohr auf 350° bei einem Druck von 15 mm und vertrieb so die letzten Wasserreste.

Zur Darstellung des Boroxyd-katalysators erhitzte man Bortrioxyd bis kurz vor dem Schmelzen und drückte die weiche Masse wiederum durch das Sieb.

Die Wasserglas enthaltenden Katalysatoren wurden in dem unten zusammengestellten Verhältnis gemischt. Man erhielt krümelige Massen, die vor ihrer Verwendung bei 200° im Trockenschrank 2½ Stdn. von Wasser befreit wurden.

1.	87 g Al_2O_3	66 g Wasserglas	40 Bé
2.	85 g $AlPO_4$	227 g „	40 „
3.	80 g $MgHPO_4$	150 g „	40 „
4.	40 g Fullererde	54 g „	40 „
5.	54 g Frankonit	30 g „	40 „
6.	247 g Glasperlen (2 mm ⌀)	18 g „	40 „
7.	205 g CuO	105 g „	40 „

1-Äthoxybutadien-(1,3) (IV)

Das allgemeine Verfahren der katalytischen Darstellung der Alkoxybutadiene ist bei der Besprechung der zwei Apparaturen beschrieben. Zur Herausarbeitung der reinen Alkoxybutadiene wurde der Inhalt der mit Kohlensäure-Aceton gekühlten Vorlage dreimal mit dem gleichen Volumen Wasser geschüttelt, mit Pottasche getrocknet und dann bei 40 mm an der Widmerkolonne fraktioniert. Sdp. des Äthoxybutadiens 37—38°.

Die auf der folgenden Seite tabellarisch zusammengefaßten Versuche wurden in der „kleinen Apparatur" ausgeführt, sie dienten zur Erprobung verschiedener Katalysatoren. Als Ausgangsmaterial wurden in den Versuchen 1—4 jeweils 100 g Crotonaldehyd-diäthylacetal, in den Versuchen 5—19 je 100 g Triäthoxybutan angewandt.

Beim Ausschütteln von Alkohol-1-Äthoxybutadien-Gemischen mit Wasser im Verlauf der Aufarbeitung zur Entfernung des Alkohols geht — wie auch Blindversuche ergeben — ein beträchtlicher Anteil des Enoläthers in die wäßrige Phase.

Bei Gegenwart von Triäthoxybutan vermindert sich dieser Verlust stark. Dies hat zur Folge, daß die Ausbeuten an isoliertem Äthoxybutadien, bezogen auf verschwundenes Triäthoxybutan (Spalte G) häufig dann höher erscheinen, wenn die Versuche nicht zum vollen Umsatz geführt haben. Die Kontakte in den Versuchen 9 und 10 sind sicher auch sehr gute. Die Ausbeute-verminderung ist in diesen Fällen sicher nur eine scheinbare, da hier mit einem Umsatz von 100% gearbeitet wurde.

Katalysator:	g	Temperatur	Zeit Std.	A	B	C	D	E	F	G
		(100 g Crotonaldehyd-acetal)								%
1. prim. Na-Phosphat	60	350°	1,5	14	100	—	63	49	11	81
2. $Al_2(SO_4)_3$	50	300—350°	0,8	14	90	8	50	35	5	52
3. $MgSO_4$	60	350—370°	1,5	14	90	10	54	40	8	59
4. B_2O_3	35	350°	1,0	18	100	—	40	30	6	45
		(100 g Triäthoxy-butan)								
5. $Al_2(SO_4)_3$	50	350°	1,5	15	80	20	31	14,5	7	30
6. B_2O_3-P_2O_5	62	250°	1,1	12	99	0	44	24,5	9	56
7. NaH_2PO_4	66	320°	2,5	10	100	0	49	31	7	65
8. SiO_2-Gel	77	98°	0,7	14	97	0	56	2	17	5
9. SiO_2-Gel	69	200°	1,3	12	98	0	36	28	0	50
10. SiO_2-Gel	65	300°	1,3	12	91	0	35	27	0	57
11. $MgHPO_4$ Wasserglas	48	350°	1,1	8	92	8	37	35	1	74
12. $AlPO_4$ Wasserglas	35	300°	1,0	10	97	0	42	40	1	82
13. Frankonit Wasserglas	43	350°	1,1	8	99	0	74	5	61	20
14. Fullererde	30	300°	0,6	10	93	5	39	15	16	37
15. Fullererde	35	350°	1,1	10	99	0	60	11	41	39
16. Al_2O_3 (aktiv)	10	350°	1,6	11	97	0	55	28	16	69
17. Al_2O_3 (aktiv) Wasserglas	34	350°	1,0	10	99,7	0	79	5	65	35
18. Aktivkohle	25	350°	1,6	11	93	1	37	33	3,5	72
19. Aktivkohle	25	200°	1,5	10	94	0	67	14	46	69

A = Druck in mm Hg

B = Kondensat in der mit Kohlensäure-Aceton gekühlten Vorlage in g

C = Kondensat in der mit flüssiger Luft gekühlten Vorlage in g (läßt auf tiefergreifende Zersetzung schließen)

D = Anzahl g nach dem Ausschütteln mit Wasser und Trocknen mit Kaliumcarbonat

E = g Äthoxybutadien

F = g zurückgewonnenes Ausgangsmaterial

G = % Ausbeute an 1-Äthoxybutadien, auf verschwundenes Ausgangsmaterial bezogen.

Die besten Kontakte sind hiernach primäres Natriumphosphat, Silicagel, Magnesiumphosphat — Wasserglas, Aluminiumphosphat — Wasserglas, aktive Tonerde und Aktivkohle.

Anschließend stellte ich größere Mengen des Äthoxy-butadiens in der großen Apparatur an Natriumphosphat her. Im Verlaufe von 2½ Stdn. wurden bei 300—320° und 10 mm Druck 389 g über den Kontakt geleitet. Das in Menge des Ausgangsmaterials erhaltene Kondensat hinterließ nach Schütteln mit Wasser noch 189 g, woraus an der Kolonne i. V. 120 g reines 1-Äthoxy-butadien zu gewinnen waren (65% d. Th.).

Im Kolben blieben 29 g einer Mischung von Crotonaldehyd-acetal und Trioxybutan. Als Vorfraktion entstanden noch 30 g einer Flüssigkeit vom Sdp. 85° bei Normaldruck. Vielleicht liegt hier 3-Äthoxybutin-(1) vor, das bei 88° sieden soll. Diese Fraktion wurde nicht in jedem Versuch erhalten.

In gleicher Weise verlief die Darstellung von Äthoxy-butadien, wenn man statt prim. Natriumphosphat Aktivkohle oder Silicagel in der „großen Apparatur" als Katalysator verwandte.

In zahlreichen weiteren Versuchen konnten mit den gleichen Kontakten immer durchschnittlich 65% und maximal 70% d. Th. erhalten werden.

1-Äthoxy-butadien ist eine leichtbewegliche Flüssigkeit, die selbst bei der Temperatur der flüssigen Luft nicht kritallisiert, sondern nur zu einem zähen Gummi erstarrt. Ihr Geruch ist etwas dumpf und leicht stechend, sie ist mischbar mit den gebräuchlichsten organischen Lösungsmitteln.

1-Äthoxybutadien wurde in Substanz mit Palladium-Bariumsulfat-Katalysator unter Wasserstoff geschüttelt. 13,316 g Substanz nahmen 6750 ccm H_2 auf (23°/759 mm).

Ber. $C_6H_{10}O$ $2\,\Delta = 6800$ ccm

Das hydrierte Produkt wurde vom Katalysator abfiltriert und hatte den in der Literatur für n-Butyläther beschriebenen Sdp. von 92°. Weitere Reaktionen, wie von Wichterle beschrieben.

1-Methoxybutadien

Durch die „kleine Apparatur" wurden im Laufe von 40 Minuten bei 350° und 18 mm 100 g Crotonaldehyd-dimethylacetal über prim. Natriumphosphat durchgeschickt. In der mit Kohlensäure-Aceton gekühlten Vorlage kondensierten sich 100 g; mit Wasser zur Entfernung des Alkohols mehrmals ausgeschüttelt, blieben 80 g zurück.

Die Destillation bei 87 mm über eine Widmerkolonne gab folgendes Bild:

5 g Vorfraktion $Sdp._{87}$ 29°
24 g Methoxybutadien $Sdp._{87}$ 44—46°
16 g Zwischenfraktion $Sdp._{87}$ 48—55°
27,5 g Crotonaldehyd-dimethylacetal Sdp. 57°
im Kolben blieben 2 g Rückstand.

Berechnet auf 57 g verbrauchtes Crotonaldehyd-dimethylacetal beträgt die Ausbeute an Methoxybutadien 58%.

1-Methoxybutadien läßt sich aus 1,1,3-Trimethoxy-butan mittels oberflächenaktiver Katalysatoren ungefähr mit der gleichen Ausbeute herstellen.

1,3-Diäthoxybuten-1 (V)

100 g Triäthoxybutan wurden an einer Kolonne über 50 g Aluminiumoxyd (nach Brockmann) gekocht und davon 90 g zwischen 130—150° überdestilliert. Nach dem Ausschütteln mit Wasser blieben noch 66 g zurück, diese wurden über eine Widmerkolonne destilliert.

3,7 g Vorfraktion Sdp.$_{13}$ bis 53°
5,1 g 1,3-Diäthoxybuten Sdp.$_{13}$ 60—62°
26,6 g 1,1,3-Triäthoxybuten Sdp.$_{13}$ 76°.

In einer tiefgekühlten Vorlage konnte noch eine niedrig siedende Fraktion aufgefangen werden, deren Hauptmenge unter normalem Druck bei 74—76° überging.

1,3-Diäthoxybuten-1 gab nach dem Erwärmen mit verd. Salzsäure kein festes Semicarbazon, jedoch leicht ein p-Nitrophenylhydrazon vom Schmp. 172—173°; das p-Nitrophenylhydrazon des β-Äthoxybutyraldehyds, gewonnen durch Verseifung von 1,1,3-Triäthoxybutan, schmolz auch bei 172—173°. Ein Mischschmp. mit dem p-Nitrophenylhydrazon aus 1,3-Diäthoxybuten-1 gab keine Depression. Der Mischschmp. Crotonaldehyd-p-nitro-phenylhydrazon Schmp. 183—184° und p-Nitrophenylhydrazon aus 1,3-Diäthoxybuten-1 lag bei 165—170°.

Bromierung von 1-Äthoxybutadien

1 Mol Brom: Dibromid VIII und γ-Brom-crotonaldehyd-diäthylacetal (XI)

Zu 10 g (etwa $^1/_{10}$ Mol) 1-Äthoxybutadien in 75 ccm abs. Äther wurden unter kräftigem Rühren und Kühlen mit Kohlensäure-Aceton 5 ccm ($^1/_{10}$ Mol) Brom im Laufe von 20 Minuten zugetropft. Bei dieser tiefen Temperatur kristallisierte das Dibromid im Äther aus.

Anschließend wurde $^1/_{10}$ Atom Natrium in 50 ccm abs. Alkohol zugegeben, über Nacht stehengelassen, von dem ausgeschiedenen NaBr abfiltriert, Alkohol und Äther i. V. bei 20° abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Sdp.$_{0,3}$ 74—75°, Ausbeute 8,5 g, neben erheblichen Anteilen Harz. γ-Bromcrotonaldehyd-acetal ist frisch destilliert eine farblose Flüssigkeit, die sich jedoch an der Luft schon bei Zimmertemperatur rasch unter Braunfärbung zersetzt. Bei —20° ist diese Substanz einige Tage unzersetzt haltbar. Sie ist in den gebräuchlichsten Lösungsmitteln löslich, und ihre Dämpfe reizen die Augenschleimhaut.

$C_4H_5Br(OC_2H_5)_2$	Ber.	M 223	Br 35,82	OC_2H_5 40,38
	Gef.	» 217	» 35,69	» 37,65[26])

[26]) Die Zeiselbestimmung in ihrer normalen Ausführung erwies sich bei den hier in Untersuchung stehenden Acetalen vielfach als unzureichend. So findet man beim Triäthoxybutan nur 68—69% OC_2H_5 statt 71,4%. Dieser Erscheinung soll noch nachgegangen werden.

Konstanten: $d_4^{20} = 1{,}2424$ $n_\alpha^{20} = 1{,}46997$ $n_D^{20} = 1{,}47309$ $n_\beta^{20} = 1{,}48159$
$n_\gamma^{20} = 1{,}48899$

Daraus nach der Ber. für $C_8H_{15}\overset{\vee}{O}_2Br$ I⁼:

$$EM_\alpha + 0{,}72 \quad EM_D + 0{,}75 \quad EM_\beta - M_\alpha + 0{,}15 \quad EM_\gamma - M_\alpha + 0{,}28$$

$$E\Sigma_\alpha + 0{,}32 \quad E\Sigma_D + 0{,}33 \quad E\Sigma_\beta - \Sigma_\alpha + 18\,\% \quad E\Sigma_\gamma - \Sigma_\alpha + 20\%$$

Vgl. $CH_2{=}CH{-}CH_2Br$[27])

$$E\Sigma_\alpha + 0{,}59 \quad E\Sigma_D + 0{,}60 \quad E\Sigma_\beta - \Sigma_\alpha + 10\% \quad E\Sigma_\gamma - \Sigma_\alpha + 13\%$$

Wurde das Bromacetal mit Kaliumcarbonat bei etwas höherem Druck destilliert, so trat Abspaltung von 1 Mol Alkohol ein (Sdp. 92°) und das Produkt kristallisierte beim Abkühlen aus (Schmp. —4°).

$C_4H_3Br(OC_2H_5)$ Ber. Br 45,14 OC_2H_5 25,46
Gef. » 45,16 » 26,64

In Gegenwart von verd. Salzsäure kondensierte sich das Brom-äthoxybutadien in wässerig-alkoholischer Lösung mit p-Nitrophenylhydrazin zu einem Hydrazon vom Schmp. 107—108° (Methanol), das in hellbraunen Schuppen kristallisierte. Es muß sich um das p-Nitrophenylhydrazon des γ-Brom-crotonaldehyds handeln.

$C_{10}H_{10}O_2N_3Br$ Ber. N 14,79 Gef. N 14,50

2 Mol Brom: Tetrabromid IX, α,β,γ-Tribrom-butyraldehyd-diäthylacetal
$Br \cdot CH_2 \cdot CH(Br) \cdot CH(Br) \cdot CH(OC_2H_5)_2$

10 g Äthoxybutadien wurden in 100 ccm abs. Äther unter kräftigem Rühren bei —70° im Laufe von ¾ Stdn. mit 10 ccm Brom versetzt. Nach dem Abdestillieren des Äthers i. V. hinterblieb ein Rückstand von nadelförmigen Kristallen (Schmp. oberhalb 30°). Diese wurden wieder in wenig Äther gelöst, mit $^1/_{10}$ Atom Natrium in 50 ccm Alkohol umgesetzt und 20 Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach dieser Zeit hatte sich die dem Natriumalkoholat äquivalente Menge Natriumbromid ausgeschieden und wurde abgetrennt. Nach Entfernen des Äthers und Alkohols i. V. destillierte die Hauptmenge des Rückstandes (18 g) im Hochvakuum bei 92—93°.

$C_8H_{15}O_2Br_3$ Ber. Br 62,65 Gef. Br. 62,99

Der Äthoxylgehalt war etwas zu niedrig, da sich das Produkt sehr rasch zersetzte und dabei bräunte.

Bromalkoxylierung von 1-Äthoxybutadien. γ-Bromcrotonaldehyd-diäthylacetal (XI)

50 g (½ Mol) 1-Äthoxybutadien wurden in 100 ccm abs. Alkohol bei 0—5° unter kräftigem Rühren im Laufe von 20 bis 30 Minuten mit 86 g (½ Mol) feingepulvertem und bei $50°/10^{-3}$ mm getrocknetem N-Bromsuccinimid portionsweise versetzt. Man ließ den Ansatz auf Zimmertemperatur kommen und rührte noch 2 Stdn. bis zum Verschwinden des aktiven Broms kräftig nach. Dann saugte man das ausgeschiedene Succinimid ab, wusch mit wenig Äther und destillierte

[27]) Ber. aus den Daten von J. W. Brühl, A. 235, 6 (1886).

das Alkohol-Äthergemisch i. V., wobei sich nochmals eine geringe Menge Succinimid abschied, die wieder abgesaugt wurde. Durch Fraktionierung im Hochvakuum (10^{-3} mm) konnten 70 g (64% d. Th.) an reinem Produkt (Sdp. 47—51°) erhalten werden. Im Kolben blieben 19 g zurück.

$C_8H_{15}O_2Br$ Ber. Br 35,82 Gef. Br 35,35

Konstanten: $d_4^{20} = 1{,}2378$ $n_\alpha^{20} = 1{,}46884$ $n_D^{20} = 1{,}47237$ $n_\beta^{20} = 1{,}48064$ $n_\gamma^{20} = 1{,}48743$.

Daraus nach der Ber. für $C_8H_{15}\overset{\vee}{O}_2Br$ ⊽:

$$EM_\alpha + 0{,}85\ EM_D + 0{,}91\ EM_\beta - M_\alpha + 18\ EM_\gamma - M_\alpha + 0{,}25$$

$$E\Sigma_\alpha + 0{,}38\ E\Sigma_D + 0{,}40\ E\Sigma_\beta - \Sigma_\alpha + 20\%\ E\Sigma_\gamma - \Sigma_\alpha + 17\%$$

Die Konstanten stimmen annähernd mit denen des auf andere Weise gewonnenen Produktes (s. oben) überein. Ob die Produkte wirklich identisch sind, ist noch nicht sicher erwiesen. Sie wurden hier jedenfalls beide nach XI formuliert.

γ-Äthoxy-crotonaldehyd-diäthylacetal XIII

42 g γ-Brom-crotonaldehyd-diäthylacetal wurden langsam in eine Lösung von 12 g KOH in 50 ccm Äthanol bei 0° eingetropft. Anschließend erwärmte man noch 15 Minuten auf dem siedenden Wasserbad. Nach dem Abkühlen trennte man von dem ausgeschiedenen Kaliumbromid ab und versetzte die alkoholische Lösung mit dem fünffachen Volumen Wasser. Das ausgeschiedene Äthoxyacetal wurde noch dreimal mit Wasser durchgeschüttelt, mit Pottasche getrocknet und über eine Widmerkolonne destilliert. Sdp. 52°, 23 g (65% d. Th.).

$C_4H_5(OC_2H_5)_2$ Ber. M 188 OC_2H_5 71,81
Gef. » 187 » 69,57

Konstanten: $d_4^{20} = 0{,}9168$ $n_\alpha^{20} = 1{,}42512$ $n_D^{20} = 1{,}42759$ $n_\beta^{20} = 1{,}43344$ $n_\gamma^{20} = 1{,}43781$.

Daraus nach der Ber. für $C_{20}H_{20}O_3$ ⊽:

$$EM_\alpha - 0{,}09\ EM_D - 0{,}08\ EM_\beta - M_\alpha + 0{,}02\ EM_\gamma - M_\alpha - 0{,}03$$

$$E\Sigma_\alpha - 0{,}05\ E\Sigma_D - 0{,}04\ E\Sigma_\beta - \Sigma_\alpha + 2\%\ E\Sigma_\gamma - \Sigma_\alpha - 2\%$$

Das p-Nitrophenylhydrazon wurde durch Umsetzen mit dem Hydrazin in Gegenwart von verd. Salzsäure in wässerig-alkoholischer Lösung dargestellt und mehrmals aus Cyclohexan umkristallisiert. Es besaß nach dem Trocknen im Hochvakuum einen Schmp. von 94° (goldgelbe Schuppen).

$C_{10}H_{10}O_2N_3(OC_2H_5)$ Ber. N 16,86 OC_2H_5 18,08
Gef. » 16,59 » 18,39

γ-Äthoxy-crotonaldehyd-diäthylacetal ließ sich unter den in diesem Absatz gegebenen Bedingungen ungefähr mit der gleichen Ausbeute ebenfalls aus dem Brom-diäthoxykörper darstellen, der durch Bromierung von 1-Äthoxybutadien und anschließende Behandlung mit Natriumalkoholat entstand. Das daraus hergestellte p-Nitrophenylhydrazon war mit dem eben beschriebenen identisch.

Furan aus γ-Äthoxy-crotonaldehyd-diäthylacetal

7 g Diäthylacetal wurden mit 10 ccm Wasser im Bombenrohr 16 Stdn. auf 180° erwärmt. Nach Öffnen des Rohres unter Kühlung konnten aus dem Ansatz 1—2 g Furan abdestilliert werden. Im Bombenrohr blieb ein Rückstand an dunklem Harz.

1,4-Diäthoxy-butadien (XIV)

25 g γ-Äthoxy-crotonaldehyd-diäthylacetal wurden bei 250° und 14 mm im Laufe einer Stunde durch die kleine Apparatur über 20 g Silicagel geschickt. In der mit Kohlensäure-Aceton gekühlten Vorlage kondensierten sich 24 g, die dreimal mit Wasser geschüttelt und über Pottasche getrocknet wurden (14 g). Nach dem Trocknen destillierte der Butadienkörper bei 4 mm zwischen 52—54° (11 g). Die an sich farblose Substanz veränderte sich rasch unter Gelbfärbung.

$C_4H_4(OC_2H_5)_2$ Ber. M 142 OC_2H_5 63,38
Gef. » 146 » 63,45

Mit p-Nitrophenylhydrazin in salzsaurer Lösung erhielt ich ein Hydrazon, das nach Umkristallisieren aus Cyclohexan in goldgelben Schuppen vorlag und einen Schmp. von 94° besaß. Ein Mischschmp. mit dem p-Nitrophenylhydrazon, das aus dem Äthoxy-crotonaldehyd-acetal durch Verseifung gewonnen wurde, gab keine Depression, auch die Analysendaten stimmten.

3,6-Diäthoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäure-anhydrid (XVI)

4,3 g 1,4-Diäthoxybutadien wurden mit einer Lösung von 3,1 g Maleinsäureanhydrid und 2 mg Methylenblau in 50 ccm thiophenfreiem Benzol 3 Stdn. auf dem Wasserbad gekocht. Nach dem Entfernen des Benzols destillierte aus dem Rückstand im Hochvakuum eine Hauptfraktion bei 126° (3 g) als zähes Öl über, das jedoch bald kristallin erstarrte.

Die Kristalle hatten aus Äther-Petroläther umkristallisiert einen Schmp. von 91°. Bei langsamem Erwärmen begann schon eine Alkoholabspaltung bei 85—90°. Das Produkt wurde dann wieder fest und schmolz gegen 130° (Phthalsäureanhydrid).

$C_8H_6O_3(OC_2H_5)_2$ Ber. M 240 OC_2H_5 37,53
Gef. » 239 » 36,99

Beim Destillieren des Säureanhydrids unter Atmosphärendruck entstand Phthalsäureanhydrid, das durch Schmp. und Mischschmp. identifiziert wurde.

Anlagerung von 1-Äthoxybutadien an 1,4-Naphthochinon (XVII, R = C_2H_5)

8 g 1,4-Naphthochinon und 10 g 1-Äthoxybutadien wurden in 30 ccm Benzol 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Benzols hinterblieb das Anlagerungsprodukt in Form

bräunlich-schwarzer Kristalle, die, aus Alkohol umkristallisiert, farblos waren und einen Schmp. von 251° hatten.

Das Produkt wurde in alkoholischer Natronlauge gelöst und durch die braune Lösung bis zur Gelbfärbung Luft hindurchgeleitet. Nach dem Versetzen mit Wasser konnte Anthrachinon isoliert werden, das, durch Sublimation gereinigt, den in der Literatur angegebenen Schmp. von 281° hatte.

Anlagerung von 1-Acetoxybutadien an 1,4-Naphthochinon (XVII, R = $COCH_3$)

20 g 1,4 Naphthochinon wurden ungefähr mit einem doppelten Überschuß an 1-Acetoxybutadien in 100 ccm Eisessig durch Erwärmen auf dem Wasserbad zur Reaktion gebracht. Nach dem Erkalten schieden sich 5 g Anthrachinon aus, die abgesaugt wurden. Das Filtrat befreite man durch Destillation i. V. vom Eisessig. Als Rückstand hinterblieb eine dunkle Flüssigkeit, die nach einiger Zeit kristallin erstarrte. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol konnten 22,5 g des normalen Adduktionsprodukts erhalten werden. Die Verbindung kristallisierte in farblosen Nadeln und besaß einen Schmp. von 115°.

$C_{16}H_{14}O_4$ Ber. C 71,10 H 5,22
Gef. » 71,22 » 5,25

Nach dem Aufkochen der Anlagerungsverbindung mit methylalkoholischer Kalilauge und nach Ansäuern mit verd. Schwefelsäure entstand infolge gleichzeitig eingetretener Oxydation durch Luft nahezu quantitativ Anthrachinon.

Anthrahydrochinon-mono-acetat

Durch Aufkochen von 5 g des eben beschriebenen Produkts mit 10 ccm Essigsäureanhydrid + 50 mg wasserfreiem Natriumacetat konnte die genannte Verbindung in fast quantitativer Ausbeute in Form von schwach gelbgefärbten, kleinen, verfilzten Nadeln erhalten werden.

Die Löslichkeit in den meisten organischen Lösungsmitteln war gering. Aus Eisessig umkristallisiert, Schmp. 236°.

$C_{16}H_{12}O_3$ (252,2) Ber. C 76,16 H 4,79
Gef. » 75,92 » 4,55

Nach Behandeln des Acetats mit methylalkoholischer Lauge in der Wärme und anschließendem Ansäuern wurde auch hier Anthrachinon isoliert.

5-Acetoxy-5,8,9,10-tetrahydronaphthochinon (XVIII)

In eine Lösung von ungefähr einem Mol 1-Acetoxybutadien in 500 ccm Eisessig wurden 106 g Chinon eingetragen, die in 250 ccm Aceton gelöst waren. Es entstand dabei eine Gelbfärbung, die sehr bald nach schwarz umschlug. Nach halbstündigem Erwärmen auf dem Wasserbad hatte der Ansatz eine grüne Farbe. Anschließend wurden die niedrigsiedenden Anteile i. V. bei 75° abdestilliert. Als

Rückstand hinterblieben 218 g einer dunkelgefärbten Substanz, die, mit Äther zerrieben, nach einiger Zeit auskristallisierte. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol hatte das hydrierte Naphthochinonderivat einen Schmp. von 64°. Es ist in den gebräuchlichsten organischen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Petroläther ziemlich gut löslich.

$C_{12}H_{12}O_4$ Ber. C 65,45 H 5,49
Gef. » 65,64 » 5,44

1,4-Naphthohydrochinon-diacetat

20 g der Substanz XVIII wurden zusammen mit 0,1 g wasserfreiem Natriumacetat in 25 ccm Eisessig gelöst und 15 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen schieden sich sofort 16,5 g des Diacetats vom Schmp. 130° aus. Aus der Mutterlauge konnte noch ein kleinerer Anteil gewonnen werden. Durch gleichzeitige Oxydation hatte sich auch etwas 1,4-Naphthochinon gebildet (Analyse).

Kondensation von Chinon mit 1-Acetoxybutadien in Gegenwart von Natriumacetat

660 g Essigsäureanhydrid, 360 g Crotonaldehyd und 300 g wasserfreies Natriumacetat wurden 4 Stdn. im Ölbad unter Rückfluß auf 160° erwärmt. Nach dem Erkalten filtrierte man von dem ausgeschiedenen sauren Natriumacetat ab. Das Filtrat wog 769 g und enthielt ungefähr noch 10 g Natriumacetat gelöst. Der Gehalt an 1-Acetoxybutadien eines solchen Ansatzes war im Mittel 1 Mol.

Nach Zugabe von 100 g Chinon und halbstündigem Erwärmen auf dem Wasserbad kristallisierte schon in der Wärme Anthrachinon aus. Nach dem Erkalten des Ansatzes konnten 42 g Anthrachinon durch Filtration abgetrennt werden.

Das Filtrat wurde von den niedrigsiedenden Anteilen durch Destillation über eine Vigreuxkolonne i. V. bei 75° befreit und der Destillationsrückstand mit Äther versetzt. Der unlösliche Teil wurde abfiltriert und wog 130 g. Nach dem Umkristallisieren konnte er durch Schmp. und Mischschmp. als Hydrochinondiacetat identifiziert werden.

Die gefundene Menge Anthrachinon entspricht ungefähr einem Drittel, die des gefundenen Hydrochinondiacetats zwei Drittel des eingesetzten Chinons.

Der Reaktionsverlauf könnte sicherlich durch Zugabe des Chinons im richtigen Mengenverhältnis (3 Mol) wesentlich verbessert werden.

1-Äthoxybutadien und Maleinsäureanhydrid

Schon Reagenzglasversuche lassen deutlich den Unterschied der Kondensation ohne und mit Methylenblau erkennen.

Maleinsäureanhydrid und 1-Äthoxybutadien ergeben im conc. Ansatz ein schmutzig-braunes Harz, das sehr zähflüssig ist und nach einiger Zeit nicht mehr fließt. Bei Zusatz von Bruchteilen eines Prozents von Methylenblau ist die Reaktion unter den gleichen Bedingungen nicht minder heftig, jedoch bleibt der Ansatz dünnflüssig und nach einiger Zeit kristallisiert das Anhydrid der 3-Äthoxy-1,2,3,6-tetrahydro-phthalsäure aus.

Ohne Methylenblau: Heteropolymerisation

10 g Maleinsäureanhydrid wurden in 100 ccm abs. Äther gelöst und mit 10 g 1-Äthoxybutadien versetzt. Beim Zugeben des Enoläthers trat sofort eine Gelbfärbung auf. Schon nach wenigen Minuten verschwand die Farbe wieder, und der Ansatz trübte sich. Bereits nach einer Stunde schied sich eine reichliche Menge von zähem Harz aus. Der Ansatz wurde über Nacht stehengelassen und am anderen Tag das jetzt feste Harz (17 g) nach Durchkneten mit Äther durch Zentrifugation abgetrennt. Das farblose Heteropolymerisat war nur in Aceton etwas löslich und quoll beim Kochen mit Dioxan.

Die ätherische Lösung wurde eingedampft und ein Rückstand von 2,7 g im Hochvakuum destilliert. Bei 110—120° gingen 2 g 3-Äthoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäure-anhydrid über.

In Benzol. 5 g Maleinsäureanhydrid puriss. wurden in 50 ccm Benzol (thiophenfrei) gelöst, und auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt, dann auf einmal 5 g 1-Äthoxybutadien in 50 ccm des gleichen Benzols zugesetzt und 1½ Stdn. am Rückfluß gekocht. Beim Zusammengeben der beiden Komponenten trat eine hellgelbe Färbung auf, die nach 5 Minuten verschwand, gleichzeitig begann die Abscheidung eines Harzes, das fest an den Glaswänden haftete. Nach Beendigung des Kochens war der Ansatz wieder schmutzig-gelb gefärbt. Die Lösung wurde von dem ausgeschiedenen Harz (1 g) abgegossen, das Harz mit Benzol nachgewaschen und das Benzol von den vereinigten benzolischen Lösungen i. V. abdestilliert, der hinterbliebene Rückstand von 9 g wurde im Hochvakuum fraktioniert. Dabei erhält man 4,4 g 3-Äthoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäure-anhydrid. 4 g eines braunen, zähen Harzes blieben als Rückstand im Kolben zurück.

Mit Methylenblau; 3-Äthoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäure-anhydrid

(XXI, R = C_2H_5)

5 g Maleinsäureanhydrid puriss. wurden in 50 g thiophenfreiem Benzol gelöst und 1 mg Methylenblau zugesetzt. Die Lösung war intensiv kornblumenblau. In die auf dem Wasserbad zum Sieden gebrachte Lösung wurden 5 g Äthoxybutadien in 50 ccm des gleichen Benzols auf einmal gegeben und am Rückfluß gekocht. Die Färbung schlug über grün nach schwach gelb innerhalb von 10 bis 20 Minuten um. Es wurde dann noch eine weitere Stunde gekocht. Die Lösung blieb bis zum Schluß klar.

Nach Beendigung der Reaktion wurde das Benzol i. V. abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum bei etwa 10^{-3} mm fraktioniert.

Bei 116—118° ging eine schwach gelb gefärbte Fraktion (8,0-8,5 g) über, die nach einiger Zeit in derben, prismatischen Kristallen, die in Drusen angeordnet waren, vollkommen durchkristallisierte. Schmp. 38° (Äther, Petroläther).

Als Rückstand blieben 1,4 g eines in verd. NaOH, Alkohol und Aceton löslichen Harzes.

Das Ergebnis ist praktisch dasselbe, wenn man anfangs nur gerade eben bis zum Verschwinden der blauen bis grünen Farbe (5 Min.) kocht.

Es wird dann nur ein wenig nicht umgesetztes Maleinsäureanhydrid als Vorlauf erhalten.

$C_9H_7O_3$ (OC_2H_5) Ber. C 61,22 H 6,16 OC_2H_5 22,95
Gef. » 61,32 » 6,25 » 22,99

3-Äthoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäure. Das Anhydrid wurde in verd. Natronlauge gelöst, die alkalische Lösung mit verd. Salzsäure kongosauer gemacht, die Lösung mit Äther erschöpfend extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und der Äther abdestilliert. Die Säure kristallisierte aus Xylol in stumpfen Säulen mit einem Schmp. 139—140°.

$C_9H_{12}O_4$ (OC_2H_5) Ber. Äquival. 107,1 OC_2H_5 21,03
Gef. » 107,5 » 20,94

Versuche zu den Tab. 1 und 2 im allgemeinen Teil

Bei diesen Versuchen wurden jeweils 10 g Maleinsäureanhydrid mit der in der Tabelle angegebenen Menge Zusatzsubstanz in 100 ccm Lösungsmittel gelöst und dann 10 g 1-Äthoxybutadien zugegeben. Die Ansätze ließ man jeweils ungefähr 24 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen. Wenn sich nach dieser Zeit ein Harz abgeschieden hatte, wurde die Lösung davon abgegossen, das Heteropolymerisat mehrere Male mit Äther durchgeknetet, die ätherischen Auszüge mit der Lösung vereinigt, und der Äther und das Lösungsmittel abdestilliert. Durch Fraktionieren des Rückstandes erhielt man dann 3-Äthoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäureanhydrid.

Häufig hinterblieb nach der Destillation ein geringer Rückstand, der sich im Gegensatz zu dem Harz (ohne Methylenblau) leicht löste.

Die meisten der als Zusatzsubstanzen verwandten Farbstoffe zeigten bei der Reaktion einen Farbumschlag, der durch Einleiten von Luftsauerstoff wieder rückgängig gemacht werden konnte.

Versuche bei sehr verschiedenen Temperaturen

Tiefe Temperatur (40°). Zu einer Lösung von 10 g Maleinsäureanhydrid in 30 ccm Dichlordiäthyläther wurden im Laufe von 20 Minuten 10 g 1-Äthoxybutadien in 8 Portionen zugegeben, so daß die Temperatur des Ansatzes nicht über 40° stieg. Beim Eintragen des Enoläthers trat jedesmal eine Gelbfärbung auf, die nach wenigen Minuten immer wieder verschwand. Nach 16 Stdn. wurde der Dichlordiäthyläther bei 10^{-3} mm beseitigt. Der Rückstand war ein nichtdestillierbares Harz und gab auch im höchsten Vakuum keinerlei flüchtige Anteile her.

Hohe Temperatur (125)°. Eine Lösung von 10 g Maleinsäureanhydrid in 30 ccm Dichlordiäthyläther wurde auf dem Ölbad in einem Rundkolben mit Rückflußkühler auf 125° erwärmt und mit 10 g 1-Äthoxybutadien in 10 ccm Dichlordiäthyläther auf einmal versetzt. Nach 3 Stdn. weiteren Erhitzens auf 125° hatte sich der Ansatz etwas braun gefärbt. Der Dichlordiäthyläther wurde durch Destillation entfernt und der Rückstand fraktioniert. Im Hochvakuum gingen bei 115—120° 7,0 g 3-Äthoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäure-anhydrid über. Im Kolben hinterblieben 11 g braunes, brüchiges Harz, die sich in Aceton lösten.

3-Methoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäure-anhydrid (XXI, R = CH_3). Darstellung, wie beim Äthoxybutadien beschrieben, Schmp. 105° aus Essigester.

$C_9H_{10}O_4$ Ber. C 59,33 H 5,53
Gef. » 59,38 » 5.44

Reaktion Croton-enolacetat und Maleinsäureanhydrid

Reaktion ohne Zusatzsubstanz (Heteropolymerisation und Dien-Synthese)

50 g Maleinsäureanhydrid wurden in 500 ccm Benzol auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt, auf einmal 57 g Croton-enolacetat in 500 ccm Benzol zugegeben und am Rückfluß gekocht. Schon nach ganz kurzer Zeit trübte sich die Lösung und nach 10 Minuten schied sich ein Harz an der Kolbenwand ab. Nach einer Kochdauer von 1½ Stdn. goß man das Benzol von dem Harz ab, dieses wurde mit Benzol nachgewaschen, i. V. getrocknet (7,7 g) und war in verd. Alkali und den gebräuchlichen Lösungsmitteln unlöslich.

Von den benzolischen Lösungen wurde das Benzol i. V. abdestilliert und der hinterbleibende Rückstand (93 g) bei 10^{-3} mm fraktioniert, hierbei gingen 55 g 3-Acetoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäure-anhydrid (XXI, R = $COCH_3$) als Hauptfraktion über. Im Kolben blieb ein in organischen Lösungsmitteln z. T. unlösliches Harz als Rückstand zurück (10,5 g).

Gegenüber den Literaturangaben (Rappen) erscheint schon in diesem Versuch die Ausbeute an Harz vermindert und die an cyclischem Addukt vermehrt. Dies ist eine Folge des Arbeitens in Lösung und auch wahrscheinlich eine Folge des Arbeitens in gewöhnlichem Benzol, das bereits gewisse, die Heteropolymerisation hemmende Substanzen zu enthalten scheint.

3-Acetoxy-1,2 3,6-tetrahydrophthalsäure-anhydrid

In einem gleichen Ansatz wurden vor dem Eingießen der benzolischen Lösung des Croton-enolacetats 10 mg Methylenblau zugegeben. Selbst nach 1½stündigem Erhitzen war noch keine Harzabscheidung zu bemerken. Das Methylenblau hatte sich hier, wie bei dem Versuch mit 1-Äthoxybutadien, entfärbt. Nach der oben geschilderten Aufarbeitung betrug die Ausbeute an 3-Acetoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäure-anhydrid 71,5 g (68% d.Th.) und der im Kolben als Harz hinterbleibende Rückstand wog 7 g. Das für den Versuch benutzte Enolacetat war, wie sich später herausstellte, noch nicht ganz rein, sonst wäre die Ausbeute sicher noch höher.

Das Säureanhydrid kristallisierte in derben Prismen und hatte einen Schmp. von 58°.

$C_{10}H_{10}O_5$ Ber. C 57,14 H 4,79
Gef. » 57,18 » 4,77

Bequemste Darstellung von 3-Acetoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäure-anhydrid

660 g Essigsäureanhydrid, 350 g Crotonaldehyd und 300 g wasserfreies Natriumacetat wurden 5 Stdn. am Rückfluß im Ölbad auf 160° erwärmt. Nach dem Abkühlen konnten aus dem nun gelben Ansatz durch Filtration 550 g saures Natriumacetat entfernt werden. Das Filtrat (750 g) wurde über eine Vigreuxkolonne bei 10 mm Druck destilliert, die Hauptmenge (600 g) ging bei 35—40° über, und es hinterblieb ein Rückstand von 100 g. Man versetzte das Destillat mit 0,2 g Thionin (Methylenblau wäre auch brauchbar) und 100 g Maleinsäureanhydrid in 200 ccm Aceton und erwärmte ½ Stunde auf dem Wasserbad. Die niedrigsiedenden Anteile wurden dann über eine Widmerkolonne bei 10 mm und 70° abdestilliert. Der Rückstand war ein braungefärbtes Öl, das bei 0° nach kurzer Zeit durchkristallisierte. Durch Abschleudern mittels eines Siebeinsatzes in einem Zentrifugenbecher konnten 80% d. Th. an schon fast vollkommen

reinem Äthoxykörper abgetrennt werden. Durch Destillieren des Zentrifugats ließen sich noch 20—30 g an kristallisiertem Produkt gewinnen. Die Gesamtausbeute betrug bis zu 95 % d. Th. bezogen auf verbrauchtes Maleinsäureanhydrid.

3,6-Dihydrophthalsäure-anhydrid (XXVIII)

1. Zur präparativen Darstellung dieses Säureanhydrids wurde zunächst nach der eben geschilderten Weise verfahren, jedoch mit dem Unterschied, daß man zu dem Destillat außer Maleinsäureanhydrid, Thionin und Aceton noch 1 g wasserfreies Natriumacetat zugab. Die Aufarbeitung erfolgte gleichfalls in der dort angegebenen Art, durch Zentrifugieren ließen sich jetzt durchschnittlich 80 g, durch Hochvakuumdestillation (Kp 135°/10^{-3} mm) des Zentrifugats im Säbelclaisenkolben noch weitere 25—35 g Dicarbonsäureanhydrid gewinnen. Dies entspricht einer Ausbeute von 70 bis 75% d. Th.

Das Anhydrid hatte den in der Literatur angegebenen Schmp. von 148°. Die freie Säure schmolz je nach Erhitzungsdauer zwischen 150—153° (u. Zers.) (Analysen).

2. 20 g Acetoxykörper wurden mit 5 ccm Pyridin 10 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Nach dem Entfernen des Pyridins i. V. erhielt man das Säureanhydrid in fast quantitativer Ausbeute.

4,5-Dibrom-3,4,5,6-tetrahydrophthalsäure-anhydrid (XXX)

2 g 3,6-Dihydrophthalsäure-anhydrid wurden in 15 ccm Chloroform gelöst und unter Kühlung mit Eiswasser tropfenweise mit 2 Atomen Brom versetzt. Das Dibromid fiel sofort aus und konnte abgesaugt werden. Es ist in Äther, Petroläther, Tetrachlorkohlenstoff schwer, in Alkohol nur mäßig löslich. Aus Essigsäureanhydrid umkristallisiert, Schmp. 238° (u. Zers.).

$C_8H_8O_3Br_2$ Ber. Br 51,57 Gef. Br 51,68

2,3-Dihydrophthalsäure

1. 50 g Acetoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäure-anhydrid wurden mit 40 g conc. Salzsäure unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten konnten 33 g 1,2-Dihydrophthalsäure vom Schmp. 180° abgesaugt werden.

2. Durch 2stündiges Kochen von 50 g 3-Äthoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäure-anhydrid in 500 ccm conc. Salzsäure unter Rückfluß konnten nach dem Erkalten 24 g 2,3-Dihydrophthalsäure abfiltriert werden. Durch Einengen des Filtrats wurden noch weitere 9 g erhalten (Gesamtausbeute 87%).

Anhydrid (XXVII). Man erwärmte 19 g 1,2-Dihydrophthalsäure auf dem Wasserbad in 20 ccm Essigsäureanhydrid schwach, bis die Säure gerade in Lösung gegangen war. Nach mehrstündigem Stehen bei Zimmertemperatur und Abdestillieren des Essigsäureanhydrids im Hochvakuum konnte 1,2-Dihydrophthalsäure-anhydrid vom Schmp. 102° fast quantitativ erhalten werden.

4,5-Dibrom-2,3,4,5-tetrahydrophthalsäure-anhydrid (XXIX)

Zu 3 g 2,3-Dihydrophthalsäure-anhydrid in 10 ccm Chloroform wurden unter Kühlung 2 Atome Brom zugetropft. Nach kurzer Zeit konnte das ausgefallene Dibromid abgesaugt werden. Die Löslichkeit in Petroläther, Benzol und Äther ist gering. Je nach Erhitzungsdauer schmilzt die Verbindung zwischen 168 und 173° (u. Zers.).

$C_8H_8O_3Br_2$ (Mol 309,9) Ber. Br 51,57 Gef. Br 51,58

Zur Kenntnis des Propargylaldehyds I

Darstellung, Polymerisation und Reaktion mit Aminen

Von *Franz Wille* und *Ludwig Saffer*[1])

(Mitbearbeitet von *Wilhelm Weißkopf*)

(Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität München)

(Mit 1 Figur im Text)

(Eingelaufen am 22. Oktober 1949)

Der Propargylaldehyd wurde im Jahre 1898 von L. Claisen[2]) aus dem Dibromacetal des Acroleins durch zweifache Bromwasserstoffabspaltung und anschließende Verseifung zuerst dargestellt. Wegen der mit schlechten Ausbeuten verlaufenden Acetalspaltung war der Aldehyd nach diesem Verfahren schwer zugängig. Das ist wohl der Grund, weshalb in den nachfolgenden Jahren eine weitere Bearbeitung dieser interessanten Verbindung unterblieben ist. Erst nachdem es W. Reppe in der Badischen Anilin- und Sodafabrik in Ludwigshafen gelungen war, den Propargylalkohol aus Acetylen und Formaldehyd in technischem Ausmaße zu synthetisieren, war eine neue Möglichkeit zur präparativen Gewinnung des Aldehyds geschaffen worden.

Unsere ersten Versuche, vom Propargylalkohol zum Aldehyd zu gelangen, waren darauf gerichtet, die Dehydrierung auf katalytischem Wege in der Gasphase durchzuführen. In einer geeigneten Apparatur wurde bei Temperaturen zwischen 150° und 500° ein Propargylalkohol-Luft- bzw. Stickstoff-gemisch über einen Kontakt geleitet und nach dem Durchgang der Alkohol und andere schwerflüchtige Verbindungen bei einer Temperatur, die in der Nähe der Siedetemperatur des Propargylaldehyds lag, rückkondensiert. Die leichter flüchtigen Anteile wurden dann in einer mit flüssigem Stickstoff gekühlten Falle aufgefangen. Als Kontakte haben wir u. a. Cu, Ag, Pd, Ni, V_2O_5 untersucht, die auf Tonscherben, Asbest oder Kohle als Träger aufgebracht waren. Neben Acetylen, Kohlendioxyd und anderen nicht weiter untersuchten flüssigen Verbindungen war Propargylaldehyd nur bei Verwendung eines Palladium- oder eines Silber-kontaktes mit Luft als Trägergas deutlich durch seinen charakteristischen Geruch und seine typische Zersetzungsreaktion mit Natronlauge in Acetylen und Formiat nachweisbar. Doch waren die erhaltenen Mengen im Vergleich mit den anderen Umsetzungsprodukten so gering, daß uns die katalytische Dehydrierung zunächst wenig aussichtsreich erschien.

Wesentlich erfolgreicher waren wir, als wir uns der Oxydation des Propargylalkohols in flüssiger Phase zuwandten. Von den verschiedenen

[1]) Dissertation L. Saffer, Universität München 1944.

[2]) B. 31, 1021 (1898), B. 36, 3664 (1903).

untersuchten Oxydationsmitteln erwiesen sich als geeignet Chromsäure-Schwefelsäure, Wasserstoffsuperoxyd mit Ferrosalz als Katalysator, Cerisulfat und Kaliumpermanganat. Wir haben speziell die Oxydation mit Chromsäure ausgearbeitet[3]) und nach dem im Versuchsteil beschriebenen Verfahren Ausbeuten von 40 bis 46% an Aldehyd erhalten.

Die für unsere Versuche notwendige quantitative Bestimmung des Propargylalkohols haben wir nach der Methode von Volhard ausgeführt. Hierzu wird der Alkohol in 1proc. Natriumacetatlösung als seidigglänzendes Silbersalz von der Zusammensetzung $Ag\,C{\equiv}C{-}CH_2OH \cdot Ag\,OOCCH_3$ ausgefällt und der Überschuß des Silbers in der üblichen Weise bestimmt. Die Löslichkeit des oben beschriebenen Silbersalzes in 1proc. Natriumacetat beträgt $0{,}12 \cdot 10^{-3}$ Mol/L bei 22°.

Zur quantitativen Bestimmung des Aldehyds haben wir die von L. Claisen beschriebene Reaktion mit Hydroxylamin-chlorhydrat zu Isoxazol benützt. Die entstandene Salzsäure wurde mittels einer Glaselektrode und unter Verwendung des Ultrajonographen von Lautenschläger potentiometrisch bestimmt[4]).

Auch die bekannte Spaltung des Propargylaldehyds durch Natronlauge in Acetylen und Ameisensäure haben wir in der Barcroft-Warburg-Apparatur auf ihre Brauchbarkeit zur quantitativen Bestimmung untersucht. Die hier gemessenen Acetylenwerte liegen aber 10—20% unter den Sollwerten. Die Ursache liegt in Nebenreaktionen, die auch bei großer Verdünnung eintreten und die sich durch eine Gelbfärbung kenntlich machen.

Die Polymerisation des Propargylaldehyds

Frisch destilliert ist der Propargylaldehyd eine farblose, stark zu Tränen reizende Flüssigkeit, die bei Zimmertemperatur mit Wasser in allen Verhältnissen, bei Temperaturen um den Nullpunkt nur begrenzt damit mischbar ist. Nach einigem Stehen beginnt sich der Aldehyd über gelb nach braunrot zu verfärben und nach einigen Wochen hat sich schließlich ein dunkelbrauner Niederschlag abgeschieden. Aus diesem konnten wir durch Extraktion mit Äther in schlechter Ausbeute eine kristalline Verbindung vom Schmp. 126° erhalten, die nach der Analyse ein Polymeres des Propargylaldehyds war. Wir fanden, daß unter dem Einfluß von geringen Mengen Piperidinacetat und manchen tertiären Aminen wie Triäthylamin und Dimethylanilin die Ausbeute wesentlich gesteigert werden konnte. Aus ätherischen Lösungen von Propargylaldehyd begann nach erfolgter Zugabe von etwa 2% Piperidinacetat in kurzer Zeit die Abscheidung des Polymerisationsproduktes in schönen Kristallen, die beim Stehen im Eisschrank tagelang andauerte. Führte man die Reaktion bei 30—40° im Wasserbad durch, so war die Polymerisation bereits nach einigen Stunden zu Ende. Die Ausbeuten lagen bei 45—50%, bezogen auf den eingesetzten Aldehyd. Daneben entstanden noch braungefärbte, amorphe Produkte. Die mit Triäthylamin und mit

[3]) Wie wir nach Abschluß unserer Arbeiten erfuhren, benutzte W. Reppe MnO_2 in schwefelsaurer Lösung als Oxydationsmittel. Experientia V, 93 (1949) D.R.P. a I 76 416, Leverkusen v. 1. 12. 43.

[4]) Eitel, J. pr. 159, 292 (1941).

Dimethylanilin eingeleiteten Polymerisationen verliefen sehr heftig. Es erwies sich hier sogar als notwendig, mit Äther-Kohlensäure zu kühlen.

Das Polymerisationsprodukt ist ein farbloser, in Wasser schwer löslicher Körper, der sich aus Methanol oder Essigester umkristallisieren läßt. Von hartnäckig anhaftenden, färbenden Begleitstoffen läßt sich die Substanz am bequemsten durch Sublimation im Hochvakuum befreien.

Die in Eisessig vorgenommene Molekulargewichts-bestimmung ergab, daß ein Trimeres des Propargylaldehyds von der Zusammensetzung $C_9H_6O_3$ vorlag.

Ein aus Methanol mit Silbernitrat erhaltenes weißes, explosives Salz $C_9H_5O_3Ag \cdot 1/2\ AgNO_3 \cdot H_2O$ zeigte das Vorhandensein einer Äthingruppe an. Diese ist bei vorsichtiger katalytischer Hydrierung unter Aufnahme von 1 Mol H_2 in eine Äthylengruppe überführbar. In Übereinstimmung mit dieser Vorstellung gibt das mit Palladium/Tierkohle als Katalysator erhaltene Dihydroprodukt $C_9H_8O_3$ kein Silbersalz mehr. Mit Anilin konnte ein Addukt $C_9H_6O_3 \cdot 2\ C_6H_5NH_2$ und mit Anilinchlorhydrat ein Azomethin $C_9H_6O_2 : NC_6H_5$ erhalten werden, die beide mit alkoholischer Silbernitratlösung eine positive Acetylen-reaktion gaben.

Mit Hydroxylamin-hydrochlorid gaben das Polymerisationsprodukt wie auch das erwähnte Dihydroprodukt ein Dioxim.

Aus dem Dioxim der nicht hydrierten Verbindung ließen sich mit Thionylchlorid 2 Mol Wasser abspalten; es konnte ein Dinitril isoliert werden. Diese Befunde sprachen zusammen mit der Reduktionswirkung auf ammoniakalische Silbernitratlösung für die Existenz zweier Aldehydgruppen in dem Trimerisationsprodukt. Die sonst für Aldehyde charakteristische Farbreaktion mit fuchsinschwefliger Säure blieb aus. Bei Zugabe des Reagenses fiel ein amorpher gelber Niederschlag aus. Ein Versagen dieser Reaktion ist in der Literatur mehrfach beschrieben worden, z. B. bei dem Safranal, ferner dem 1,1,3,5-Tetramethyl-2-formyl-cyclohexadien-(2,4) und dem 1,1,5-Trimethyl-2-formyl-cyclohexadien[5]).

Von den beiden Aldehydgruppen unseres Polymerisationsproduktes ließ sich die eine in der Hitze mit Natronlauge als Ameisensäure abspalten.

Zur Erkennung der Funktion des dritten Sauerstoffs gab die Eisenchlorid-reaktion einen Anhaltspunkt. Während das Polymerisationsprodukt in der Kälte keine Farbreaktion gab, konnte nach kurzem vorherigem Erwärmen mit verd. Schwefelsäure oder Natronlauge das Vorhandensein eines Enols aus der intensiven Rotfärbung mit Eisen-(III)-chlorid gefolgert werden. Tatsächlich ließ sich dann auch, nachdem man die Substanz durch Verreiben mit verd. Natronlauge in der Kälte in Lösung gebracht hatte, nach dem Ansäuern durch Ätherextraktion eine Verbindung der Zusammensetzung $C_6H_9O_3 \cdot H_2O$ isolieren, deren Kristallisation wegen der Empfindlichkeit der Substanz einige Mühe bereitete. Sie ergab sofort, wie zu erwarten, mit Eisenchlorid die tiefrote

[5]) J. Schmidt, A. 547, 262 (1941); Fischer und Löwenberg, A. 494, 276 (1932).

Enolreaktion. Durch potentiometrische Titration unter Verwendung der Glaselektrode wurden 2 saure Gruppen angezeigt. Dementsprechend ließ sich auch ein Di-ammonium-salz darstellen. Dieselbe Verbindung und ihr Di-natriumsalz hatte schon R. Hüttel[6]) aus dem Propargylaldehyd mit verd. Natronlauge in Aceton erhalten. Durch die Einwirkung der verd. Lauge war sicher keine weitere tiefgreifende Veränderung unseres Polymerisationsproduktes eingetreten als die — wie wir wegen der milden Bedingungen annehmen — Aufspaltung eines cyclischen Enoläthers; denn durch Wasser entziehende Mittel wie Phenylcyanat, Dicyclohexylcarbodiimid und Maleinsäureanhydrid konnten wir ein Mol Wasser wieder abspalten und erhielten das Polymerisationsprodukt zurück.

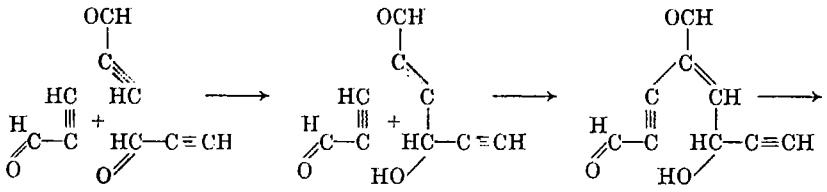
Trotz vieler Bemühungen gelang es uns nicht, durch oxydativen Abbau weder des Polymerisationsproduktes noch der durch Hydrierung daraus entstandenen Verbindungen einen weiteren Einblick in die Molekülstruktur zu erhalten. Auch konnte eine Depolymerisation zum Propargylaldehyd nie festgestellt werden.

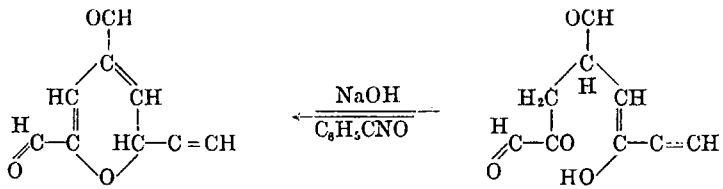
Interessant waren die Beobachtungen, die wir mit Palladium/Tierkohle als Katalysator bei der Hydrierung machten. Führte man die Hydrierung bei einem ungefähren Verhältnis Substrat : Katalysator = 10 : 1 aus, so kam die Wasserstoffaufnahme zu einem Stillstand, nachdem ein Mol Wasserstoff aufgenommen war. Diese Reaktion führte zu dem schon erwähnten Dihydroprodukt. Wenn aber das Verhältnis Substanz : Katalysator gleich oder kleiner als 1 : 1 war, so erfolgte eine rasche Wasserstoffaufnahme von in günstigsten Fällen 7,3 Mol H_2, ein Wert, der sich auch nach tagelanger Hydrierdauer bei der erst angegebenen Katalysatormenge nie erreichen ließ. Auf Grund dieser großen Wasserstoffaufnahme mußten wir annehmen, daß auch die Aldehydgruppen mithydriert wurden. In der Tat gab die Fraktionierung des terpenähnlich riechenden, flüssigen Hydrierungsgemisches einen Anteil $C_9H_{18}O$ mit negativer Aldehydreaktion und einen anderen mit der Bruttoformel $C_9H_{14}O_2$, der ammoniakalische Silbernitratlösung reduzierte und eine positive Aldehydreaktion nach Angeli-Rimini gab. Außerdem konnte ein Semicarbazon $C_{10}H_{15}O_2N_3$ erhalten werden.

Nach dem Vorausgehenden wurden in dem Trimeren des Propargylaldehyds nachgewiesen: eine Äthingruppe, 2 Aldehydgruppen und ein ringgebundener Enoläther-Sauerstoff.

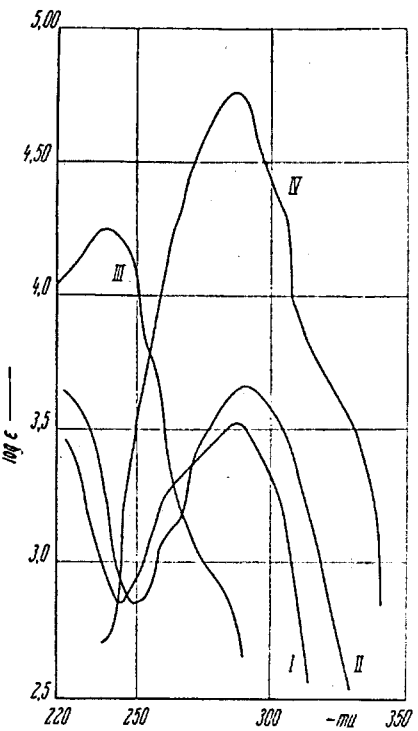
Versucht man nun, sich ein Bild zu machen, wie drei Moleküle Propargylaldehyd reagieren können, damit obige Befunde zum Ausdruck kommen, so ist es naheliegend, die für die Acetylen-Verbindungen charakteristischen Vinylierungs- und Äthinylierungs-Reaktionen zur Deutung heranzuziehen. Da der Propargylaldehyd sowohl eine Äthin- als auch eine Carbonylgruppe enthält, so ist er zu beiden Reaktionsweisen gleichzeitig befähigt und wir können für die Polymerisation folgendes Schema aufstellen:

[6]) B. **74**, 1680 (1941).





Polymerisationsprodukt



Die ebenfalls denkbare Ausbildung eines Fünfringes halten wir nicht für sehr wahrscheinlich.

Das unter dem Einfluß basischer Katalysatoren erhaltene Trimere des Propargylaldehyds ist demnach das 4,6-Diformyl-2-äthinyl-α-pyran.

Im Einklang hiermit sind auch die erhaltenen spektroskopischen Befunde[7]):

Polymerisationsprodukt:
$\lambda_{max} = 287\ m\mu \pm 2$; $\log \varepsilon = 3{,}53 \pm 0{,}02$

Dihydroprodukt:
$\lambda_{max} = 292\ m\mu \pm 1$; $\log \varepsilon = 3{,}66 \pm 0{,}02$

Hydratisierungsprodukt:
$\lambda_{max} = 238\ m\mu \pm 3$; $\log \varepsilon = 4{,}25$

Fig. 1.
I Polymerisationsprodukt. $C_9H_6O_3$
II Dihydroprodukt. $C_9H_8O_3$
III Hydratisierungsprodukt. $C_9H_6O_3 \cdot H_2O$
IV 1-tert.-Butylamino-3-oxy-allen $C_7H_{17}NO$

[7]) Für die Aufnahme der Absorptionsspektren sind wir Frl. Dr. F. Pruckner, KWI f. Psychiatrie, München, zu großem Dank verpflichtet.

Die Reaktion von Propargylaldehyd mit primären und sekundären Aminen

Die Polymerisation des Propargylaldehyds unter dem Einfluß von tertiären Aminen war für uns der Anlaß, auch seine Reaktion mit primären und sekundären Aminen in unsere Untersuchungen einzubeziehen.

Wie W. Reppe in Ludwigshafen[3]) zeigen konnte, lagern sich diese bei Gegenwart geeigneter Katalysatoren zunächst an Acetylen an unter Bildung von Vinylaminen, die sich entweder isolieren lassen oder unter Polymerisation oder unter erneuter Anlagerung von Acetylen weiter reagieren.

Auf unseren Aldehyd übertragen, sollten wir demnach zu Derivaten eines Aminoacroleins gelangen können, wenn nicht durch die Aldehydgruppe andere Komplikationen eintraten.

Wir haben die Addition von tert. Butylamin an Propargylaldehyd näher untersucht.

Läßt man Propargylaldehyd und tert. Butylamin in Benzol unter Eiskühlung miteinander reagieren, so entstehen 2 Verbindungen, die sich durch fraktionierte Destillation trennen lassen. Die eine bei 34°/10 mm übergehende ist eine farblose, die Schleimhäute stark reizende Flüssigkeit. Sie hat die Zusammensetzung: $C_7H_{11}N$. Die Verbindung reagiert alkalisch und gibt mit alkoholischer Silbernitratlösung ein weißes Silbersalz. Ihr kommt die Konstitution eines Azomethins:

$$HC{\equiv}C{-}CH{=}NC(CH_3)_3 \qquad \text{zu.}$$

Die andere Verbindung destilliert bei 85°/14 mm, ist schwach gefärbt und schmilzt bei 87°. Sie riecht aromatisch. In Wasser ist sie leicht und mit neutraler Reaktion löslich. Auf Grund der Analyse ist sie das Additionsprodukt von 1 Mol tert. Butylamin an 1 Mol Propargylaldehyd. Ein Acetylenwasserstoff konnte nicht mehr nachgewiesen werden. Auch reduzierte sie nicht mehr ammoniakalische Silbernitratlösung. Dagegen gab sie eine intensive dunkelrote Farbreaktion mit Ferrichlorid. Die Eigenschaften dieser Verbindung werden am besten zum Ausdruck gebracht, wenn man sie als die Enolform des 3-tert. Butylaminoacroleins formuliert: $(CH_3)_3\,C\cdot NH{-}C{=}C{=}C\,HOH$. Eine Bestätigung dieser Konstitution sehen wir auch in dem Absorptionsspektrum:

$$\lambda_{max}\colon 287\ m\mu,\ \log \varepsilon = 4{,}78$$

In Übereinstimmung mit dieser Vorstellung konnten wir dieses Allen in wäßrigem Äther mit Al-Grieß zum 1-Oxy-3-tert.-butylamino-propan reduzieren, das identisch war mit dem aus tert. Butylamin und Trimethylen-bromhydrin-1,3 synthetisierten.

Dodecylamin, Dicyclohexylamin und Piperidin lassen sich ebenfalls an Propargylaldehyd im Verhältnis 1 : 1 zu Verbindungen mit fehlenden Acetylen- und Aldehydreaktionen und dunkelroter Enolreaktion mit

Eisenchlorid addieren. Auch das schon von Claisen erhaltene Additionsprodukt von 1 Mol Anilin an 1 Mol Aldehyd hat diese Eigenschaften.

Aus Analogiegründen sind auch sie als Derivate des 1-Amino-3-oxyallens aufzufassen.

Wir haben im Vorstehenden eine 1,2-Addition des Amins an den Acetylenkörper angenommen und nachfolgende Enolisierung.

Ebenso gut kann man die Allenbildung auch als 1,4-Addition formulieren in Anlehnung an die Ergebnisse von W. H. Carothers, G. J. Berchet und A. M. Collins[8]), die durch Addition von Chlorwasserstoff an Vinylacetylen das Chlormethylallen erhielten.

Herrn Dir. Dr., Dr. h. c., Dr.-Ing. e. h. W. Reppe möchten wir unseren ergebensten Dank aussprechen für den uns zur Ausführung dieser Arbeit zur Verfügung gestellten Propargylalkohol.

Beschreibung der Versuche

Darstellung des Propargylaldehyds

In einen dreifach-tubulierten, 3 l fassenden Reaktionskolben gibt man 360 ccm 33proc. Propargylalkohol und eine abgekühlte Mischung von 135 ccm Schwefelsäure und 200 ccm Wasser. Der Kolben wird mit Eis-Kochsalzmischung gekühlt. Im Laufe von einigen Stunden läßt man eine Lösung von 210 g techn. Chromsäure in 325 ccm Wasser und 135 ccm conc. Schwefelsäure zutropfen. Die notwendige kräftige Durchrührung der Reaktionslösung und gleichzeitige Fortführung des gebildeten Aldehyds wurde von einem Luftstrom bewirkt, der durch ein gebogenes, mit feinen Löchern versehenes Glasrohr einströmte und durch die Lösung perlte. Die Ausbeute wurde verbessert, wenn die einfallenden Tropfen der Chrom-Schwefelsäure durch einen schwachen Luftstrom versprüht wurden, den man durch eine, den Tropftrichterhals umschließende Mantelkapillare eintreten ließ. Die Kondensation des Aldehyds erfolgte in 3 auf —80° gekühlten, hintereinandergeschalteten Fallen. Die Apparatur war an einer Wasserstrahlpumpe angeschlossen und der durch die Mantelkapillare und das gebogene Glasrohr eintretende Luftstrom wurde so reguliert, daß ein Unterdruck von 35 bis 40 mm Hg herrschte. Dann erwärmt man das Bad auf 30° und destilliert bei 14 mm Hg den noch in der Reaktionslösung befindlichen Aldehyd heraus. Anschließend wird der Inhalt der Fallen über einer Widmerspirale fraktioniert. Ausbeute 54 g vom Sdp. 53—55°. Mit Vorteil kann man sich zur Trennung von mit übergegangenem Wasser der Beobachtung bedienen, daß sich nach dem Auftauen in den Fallen 2 Schichten gebildet haben, von denen die obere fast reiner Aldehyd ist.

[8]) Am. Soc. 54, 4066 (1932).

Der Propargylaldehyd ist auch in wäßriger Lösung nicht beständig. Wir haben mittels der Hydroxylaminmethode die Veränderung einer etwa 9proc. wäßrigen Lösung, die bei 4° aufbewahrt wurde, gemessen.

Gehalt am 1. Tag 1,707 Mol/L
„ „ 4. „ 1,45 „
„ „ 11. „ 1,13 „

Beim Kochen einer wäßrigen Propargylaldehyd-lösung unter Rückfluß kommt es zu Abscheidung von braunen, festen Polymerisaten, aus denen durch Ätherextraktion in schlechter Ausbeute das Trimere vom Schmp. 126° isoliert werden konnte.

Die Polymerisation des Propargylaldehyds

a) *In ätherischer Lösung mit Piperidinacetat*

11,1 g frisch destillierter Aldehyd wurden mit 50 ccm abs. Äther versetzt und auf —10° gekühlt. Dazu wurden 0,15 g Piperidinacetat gegeben und der Kolben in den Eisschrank gestellt. Bald begannen sich Kristalle an der Glaswand abzuscheiden. Nach 2 Tagen wurde von dem Niederschlag abgegossen und zu der Lösung erneut 0,15 g Piperidinacetat gegeben. Es erfolgte weitere Abscheidung von Kristallen. Dasselbe wurde noch 2mal wiederholt. Die erhaltenen Mengen an Rohkristallisat betrugen:

1. 5,62 g; 2. 1,40 g; 3. 1,1 g; 4. 0,32 g.

Aus den vereinigten Rohprodukten wurde durch Ätherextraktion verhältnismäßig reines Polymerisationsprodukt erhalten. Insgesamt 5,67 g. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol hatte es den Schmp. von 126°.

$C_9H_6O_3$ (162) Ber. C 66,65 H 3,70 Mol. G. (in Eisessig) 162
Gef. » 66,73 » 3,95 „ 142, 156, 148

Für unsere späteren Umsetzungen haben wir meist das durch Hochvakuumsublimation gereinigte Produkt vom Schmp. 125° benützt. Es ist interessant festzustellen, daß die Polymerisation nie bis zum völligen Verschwinden des Aldehyds ging. Er war auch nach sehr langem Stehen noch durch seinen intensiven Geruch nachweisbar. Wie wir später fanden, kann man die Polymerisation auch im Wasserbad unter Rückfluß in wesentlich kürzerer Zeit ausführen, ohne daß die Ausbeuten sich wesentlich verschlechtern.

b) *Ohne Lösungsmittel mit Piperidinacetat*

10 g Propargylaldehyd wurden bei —10° mit 1 g Piperidinacetat versetzt. Es tritt lebhafte Reaktion ein unter Braunfärbung. Nach $^1/_4$- bis $^1/_2$stündigem Stehen im Wasserbad bei 25—30° unter Rückfluß ist der Kolbeninhalt zu einer dunkelbraunen, mit Kristallen durchsetzten Masse erstarrt. Ausbeute 9,4 g Rohprodukt.

c) *Mit Triäthylamin und Dimethylanilin*

4 g Aldehyd wurden in Äther/Kohlensäure eingefroren und dann 0,1 g Triäthylamin zugegeben. Nach dem Aufsetzen eines Rückflußkühlers ließ man die Temperatur des Bades langsam ansteigen. Bei —20° erfolgte eine sehr lebhafte Reaktion unter Erstarren des Kolbeninhalts. 3,7 g Rohprodukt.

Wurde die Polymerisation mit 0,2 g Dimethylanilin ausgeführt, so setzte die Reaktion bereits bei —60° bis —50° ein. 3,7 g Rohprodukt.

Silbersalz des Polymerisationsproduktes. 100 mg Polymerisationsprodukt wurden in 50 ccm Methanol gelöst. Nach Zugabe von 10 ccm n/10-Silbernitrat zu der auf 0° abgekühlten Lösung trat eine milchige Trübung auf und nach 5—10 Minuten hatte sich das Silbersalz in feinen Nadeln abgeschieden. Nicht immer führte der Versuch zu einem kristallisierten Produkt. Es kam dann zu braunen bis schwarzen Niederschlägen. Das Silbersalz verpufft beim Erhitzen.

$C_9H_5O_3Ag \cdot H_2O \cdot \frac{1}{2}AgNO_3$ (372) Ber. C 29,05 H 1,88 N 1,89 Ag 43,50
Gef. » 29,07 » 2,02 » 1,93 » 41,71

Dihydroprodukt $C_9H_8O_3$

50 mg Polymerisationsprodukt ($0{,}31 \cdot 10^{-3}$ Mol) wurden in 15 ccm Essigester gelöst und mit 7 mg Palladium/Tierkohle hydriert. Wasserstoffaufnahme $0{,}397 \cdot 10^{-3}$ Mol. Die Verbindung kristallisierte nach dem Abdampfen des Essigesters. Schmp. 74—80° nach einmaligem Umkristallisieren aus Wasser. Sie gab mit alkoholischer Silbernitratlösung kein Silbersalz.

$C_9H_8O_3$ (164) Ber. C 65,85 H 4,88
Gef. » 65,97 » 5,25

Die Umsetzung des Polymeren mit Anilin-chlorhydrat (a) und Anilin (b)

a) 81 mg Substanz wurden in 10 ccm Methanol gelöst und mit einer Lösung von 195 mg Anilin-chlorhydrat in 15 ccm Wasser versetzt. Nach kurzem Stehen im Eisschrank schied sich das Azomethin in gelben Kristallen aus, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol einen Schmp. von 204° hatten.

$C_{15}H_{11}O_2N$ (237) Ber. C 75,95 H 4,64 N 5,91
Gef. » 75,79 » 4,74 » 5,42

b) 100 mg Polymerisationsprodukt wurden in 2 ccm Essigester gelöst und 10 Tropfen Anilin zugegeben. Die erhaltenen Kristalle wurden aus Dioxan-Wasser umkristallisiert. Schmp. 171—172° (Zers.).

$C_{21}H_{20}O_3N_2$ (348,4) Ber. C 72,40 H 5,74 N 8,05
Gef. » 72,63 » 5,60 » 8,36

Das Dioxim des Polymerisationsproduktes

162 mg Substanz wurden in 5 ccm Methanol in der Kälte gelöst und 4 ccm einer mol. Lösung von Hydroxylamin-chlorhydrat zugegeben. Die Lösung färbte sich gelb und nach 4—5 Stunden hatte sich das Dioxim abgeschieden. Aus Aceton/Wasser umkristallisiert war der Schmp. 230° (Zers.).

$C_9H_8O_3N_2$ (192) Ber. C 56,25 H 4,17 N 14,58
Gef. » 57,02 » 4,13 » 14,23

Dehydratisierung des Oxims zum Dinitril

300 mg Dioxim vom Schmp. 230° wurden bei 0° mit 2 ccm reinem Thionylchlorid versetzt, kurze Zeit stehengelassen und dann das Thionylchlorid i. V. entfernt. Es hinterbleibt ein Öl, das nach kurzem Stehen erstarrt. Nach der Sublimation im Hochvakuum hatte die Verbindung den Schmp. 91°.

$C_6H_4ON_2$ (156) Ber. C 69,20 H 2,57 N 17,95
Gef. » 69,14 » 2,71 » 17,88

Das Dioxim der Dihydroverbindung $C_9H_8O_3$

95 mg Substanz wurden in 2,5 ccm Wasser, dem einige Tropfen Methanol zugesetzt waren, gelöst und bei 35° 2,5 ccm einer m/1-Hydroxylamin-chlorhydratlösung zugegeben. Es trat Gelbfärbung ein und nach einigem Stehen fiel das Dioxim aus. Nach der Sublimation bei 120° im Hochvakuum hatte das Dioxim den Schmp. 168,5° (Zers.).

$C_9H_{10}O_3N_2$ (194) Ber. C 55,70 H 5,16 N 14,42
Gef. » 56,36 » 5,19 » 13,45

Mit Thionylchlorid konnte hieraus kein krist. Dinitril erhalten werden.

Die Aufspaltung des Pyranringes

600 mg Polymerisationsprodukt wurden fein gepulvert und zu einer Mischung von 10 ccm n/1-Natriumcarbonat und 3 ccm 2n-Natronlauge gegeben. Man verrieb das Pulver mit dem Glasstab, bis Lösung eingetreten war. Von einem geringen Rückstand wurde abfiltriert. Mit verd. Schwefelsäure wurde nun auf ein p_H von 3—4 eingestellt und unter Vermeidung von starker Lichteinstrahlung mit peroxydfreiem Äther extrahiert. Nach dem Abdampfen des Äthers erhielt man 580 mg kristallisiertes Produkt vom Schmp. 128—130°. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Dioxan war der Schmp. 141°.

$C_9H_8O_4$ (180) Ber. C 60,00 H 4,44
Gef. » 60,05 » 4,42

Die Hydrierung mit Palladium/Tierkohle als Katalysator führte nicht zu einem kristallisierten Produkt. Die Wasserstoffaufnahme schwankte bei verschiedenen Versuchen zwischen 2 und 5,1 Mol. Nach der Hydrierung war die Enolreaktion mit Eisenchlorid negativ.

Zur Herstellung des Di-ammoniumsalzes wurden 2 g Polymerisationsprodukt in 35 ccm Methanol gelöst und dann 7 ccm conc. Ammoniak zugegeben. Nach 1½ Stunden wurde i. V. zur Trockne gedampft. Der zurückbleibende hellbraune kristalline Körper wurde mit Aceton digeriert. Schmp. 105/106°.

$C_9H_{14}N_2O_4$ (214) Ber. C 50,40 H 6,55 N 13,09
Gef. » 49,44 » 6,65 » 11,84

Da das Salz nicht umkristallisiert werden konnte, stimmen die Analysenwerte nicht gut. — Das Ammonsalz zeigte intensive blaue Fluoreszenz im Licht der Quecksilberlampe. Das Polymerisationsprodukt fluoresziert nicht.

Rückschließung des Pyranrings

a) 59 mg der Verbindung vom Schmp. 141° wurden mit 66 mg Maleinsäureanhydrid vermischt und im Ölbad zum Schmelzen erhitzt. Bei der Schmelztemp. von 107° wurde die Schmelze 45 Minuten gehalten. Anschließende zweimalige Hochvakuumsublimation und nachfolgendes Umkristallisieren aus Methanol führte zu einer Verbindung vom Schmp. 126°. Der Mischschmp. mit dem Trimeren zeigte keine Depression.

b) 20 mg der Verbindung vom Schmp. 141° wurden mit der dreifachen Menge Phenylcyanat versetzt. Nach einigem Stehen wurde das Phenylcyanat im Hochvakuum entfernt und der gelbe Rückstand bei 80° sublimiert. Das weiße, kristallisierte Sublimat hatte einen Schmp. von 125° und war, wie der Mischschmp. zeigte, identisch mit dem Polymeren.

Die Abspaltung von Ameisensäure

100 g Substanz wurden mit 10 ccm 2n-Natronlauge 1½ Stunden auf 60—80° erhitzt. Dann wurde mit 11 ccm 2n-Schwefelsäure angesäuert und vom ausgefallenen Niederschlag abgetrennt. Die Ameisensäure wurde abdestilliert und nach Riesser bestimmt[9]).

Ameisensäure Ber. $0{,}617 \cdot 10^{-3}$ Mol
Gef. $0{,}716 \cdot 10^{-3}$ Mol

Die katalytische Perhydrierung des Polymeren

a) 50,1 mg Substanz wurden in abs. Äthylalkohol gelöst und nach Zugabe von etwa 60 mg Raney-Nickel hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war langsam. Im Verlauf von 6 Tagen konnten 6 Mol Wasserstoff pro Mol Polymerisationsprodukt aufgenommen werden.

b) 51 mg Substanz wurden in Methanol gelöst und mit 21 mg Palladium auf $CaCO_3$ hydriert. Im Verlauf von 2 Tagen wurden 3,5 Mol Wasserstoff pro Mol Polymerisationsprodukt aufgenommen.

c) 200 mg Substanz wurden in 20 ccm Essigester gelöst und mit 200 mg Palladium/Tierkohle hydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug 7,3 Mol. pro Mol. 96% dieser Menge wurden in 3,5 Stunden aufgenommen. Die Wasserstoffaufnahme war zuerst linear mit der Zeit und klang dann ab. Der kinetische Verlauf ließ keine Stufen erkennen.

d) 5 g Substanz wurden in 50 ccm Methanol mit 1 g Palladium/Tierkohle hydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug nach 4 Tagen 4,6 Mol.

Bei den sehr zahlreichen Versuchen, die wir mit Palladium/Tierkohle als Katalysator ausführten, haben wir den Eindruck gewonnen, als ob nicht nur das Verhältnis Substanz : Katalysator für die Größe der Wasserstoffaufnahme maßgebend ist. Es scheint, als ob außerdem die Schüttelgeschwindigkeit, d. h. die Geschwindigkeit, mit der der Wasserstoff an den Katalysator herangebracht wird, hier von Einfluß auf die Gesamtwasserstoffaufnahme ist.

[9]) H. 96, 355 (1916).

Die Hydrierungsprodukte

25 g Substanz wurden in 0,5 g Ansätzen mit Palladium/Tierkohle in Methanol als Lösungsmittel hydriert. Die Katalysatormenge betrug 1 g. Nach jeweils 60—70 Minuten waren 6,5 Mol Wasserstoff aufgenommen. Dann erfolgte die Zugabe von weiteren 0,5 g Substanz, die in möglichst wenig Methanol gelöst war. Der Katalysator wurde 2mal erneuert.

Nach dem Abdestillieren des Methanols wurde das Hydrierungsgemisch i. V. fraktioniert.

Fraktion 1 Sdp. 71°/12 mm 4 g
„ Sdp. 87—92°/11 mm 7,3 g
„ Sdp. 102—103°/12 mm 4,55 g

Fraktion 1 und 2 wurden einer weiteren Fraktionierung unterworfen und die einzelnen Fraktionen analysiert.

Fraktion 1 a) Sdp. 61—64°/10 mm
$C_9H_{18}O$ (142) Ber. C 76,06 H 12,67
Gef. » 75,56 » 12,18
b) Sdp. 64—69°/11 mm Gef. » 76,04 » 12,12
c) Sdp. 75—82°/11 mm Gef. » 74,14 » 11,89

Fraktion 2 a) Sdp. 78—90°/12 mm
b) Sdp. 90—105°/12 mm
$C_9H_{14}O_2$ (154,1) Ber. C 70,13 H 9,09
Gef. » 69,66 » 9,77
c) Sdp. 106—112°/13 mm

Entsprechend unserer Annahme über die Konstitution unseres Polymerisationsproduktes, nach der das nur einen Sauerstoff enthaltende Hydrierungsprodukt ein Tetrahydropyran ist, reduzieren die Fraktionen 1a, 1b, 1c ammoniakalische Silbernitratlösung nicht mehr. Fraktion 2b enthält noch eine Aldehydgruppe. Sie reduziert ammoniakalische Silbernitratlösung und gibt eine positive Reaktion mit Benzsulfhydroxamsäure und Eisen(III)-chlorid.

1-tert. Butylamino-3-oxy-allen

Zu 9 g Propargylaldehyd in 20 ccm abs. Benzol wurden bei Eiskühlung in kleinen Portionen 13 g tert. Butylamin in 20 ccm Benzol gegeben. Man ließ über Nacht im Eisschrank stehen und destillierte dann die tiefbraune, klare Lösung i. V. Bei 34°/10 mm gingen 7 g Azomethin, eine farblose, die Schleimhäute stark reizende Flüssigkeit, über. Sie färbt sich an der Luft rasch braun.

$C_7H_{11}N$ (109) Ber. C 77,06 H 10,09 N 12,85
Gef. » 77,13 » 9,96 » 12,91

Bei 85°/14 mm gingen 4,4 g eines zähen Öls über, das im Kühler zu einer hellgelben Kristallmasse erstarrte. Aus Äther umkristallisiert Schmp. 85°.

$C_7H_{13}NO$ (127) Ber. C 66,15 H 10,22 N 11,02 M 100
Gef. » 66,25 » 9,96 » 11,05 » 127

Die Verbindung ist wasserlöslich und gibt mit einer salzsauren Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin keinen Niederschlag. Tetranitromethan gibt eine intensive gelbe Färbung.

3-tert. Butylamino-propanol

a) 500 mg 1-tert. Butylamino-3-oxy-allen wurden in 30 ccm wäßrigem Äther gelöst und 5 g amalgamierter Aluminiumgrieß zugegeben. Nach einigen Tagen wurde vom Aluminiumhydroxyd abfiltriert und der Äther abgedampft. Es hinterbleibt ein stark alkalisch reagierender, kristallisierter Rückstand. Nach der Hochvakuumsublim. ist der Schmp. 66—68°.

$C_7H_{17}ON$ (131) Ber. C 64,10 H 12,98 N 10,69
Gef. » 63,94 » 12,88 » 10,08

b) 1,4 g Trimethylen-bromhydrin wurden mit 0,74 g tert. Butylamin in einem zugeschmolzenen Glasrohr 3 Stunden im Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die dann kristallisierte Masse mit 2 g Ätzkali im Mörser gemischt und i. V. in einem Glasröhrchen auf 120° erhitzt. Der Aminoalkohol erstarrte im oberen Teil des Röhrchens.

Schmp. 64—67°. Der Mischschmp. mit dem aus dem Allen erhaltenen Aminoalkohol zeigte keine Depression.

1-Dodecylamino-3-oxy-allen

2,2 g Propargylaldehyd, gelöst in 4 ccm Benzol, wurden unter Eiskühlung langsam zu 7,3 g Dodecylamin in 10 ccm Benzol gegeben. Es trat Braunfärbung auf. Nach einigen Tagen — der Kolben stand während dieser Zeit im Eisschrank — destillierte man das Benzol ab. Der Rückstand erstarrte. Er war unlöslich in Wasser, leicht löslich in Äther, Tetrachlorkohlenstoff und Äthylalkohol. Die Verbindung destillierte im Hochvakuum bei 120°. Schmp. 44—46°. Die Verbindung gab tiefrote Eisenchloridreaktion in Methanol.

$C_{15}H_{27}ON$ (237) Ber. C 75,95 H 12,20
Gef. » 75,00 » 11,90

1-Piperidino-3-oxy-allen

3,8 g Piperidin, gelöst in 6 ccm Benzol, wurden langsam in eine eisgekühlte Lösung von 2,4 g Propargylaldehyd in 4 ccm Benzol gegeben. Man ließ kurze Zeit stehen und destillierte dann das Lösungsmittel ab. Das Allen ging bei 124°/0,1 mm als gelbes, viskoses Öl über. Die Verbindung ist wasserlöslich. Sie gibt eine tiefrote Eisenchloridreaktion. Mit einer salzsauren Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin gibt sie keine Fällung.

$C_9H_{13}ON$ (139) Ber. C 69,07 H 9,35 N 10,07
Gef. » 66,88 » 9,20 » 10,04

1-Dicyclohexylamino-3-oxy-allen

Zu 2 g Propargylaldehyd in 5 ccm Benzol wurden unter Eiskühlung nach und nach 7 g Dicyclohexylamin in 5 ccm Benzol gegeben. Es bildete sich eine gelbbraune, klare Flüssigkeit. Nach 2 Tagen wurde das Benzol i. V. weggenommen. In der zähen Flüssigkeit schieden sich Kristalle ab, die sich nach Zugabe von Äther vermehrten. Aus Essigester umkristallisiert, hatte die Verbindung den Schmp. 127—128°. Sie gibt intensive rote Eisenchloridreaktion.

$C_{15}H_{25}ON$ (235) Ber. C 76,59 H 10,64 N 5,96
Gef. » 76,57 » 10,31 » 6,18

Synthesen in der Carotinoid-Reihe, VI[1])

Darstellung der Vitamin-A-Säure und einer isomeren C_{20}-Säure

Von *Hans Herloff Inhoffen, Ferdinand Bohlmann* und *Magdalene Bohlmann*

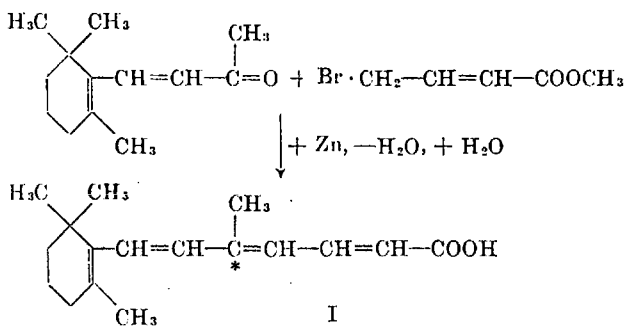
(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig)

(Mit 1 Figur im Text)

(Eingelaufen am 22. Oktober 1949)

In den letzten 15 Jahren ist von verschiedenen Arbeitskreisen an der Synthese Vitamin-A-wirksamer Verbindungen gearbeitet worden. Bevor die Synthese des Vitamin-A-Alkohols von Isler und Mitarbeitern[2]) und von van Dorp und Arens[3]) durchgeführt werden konnte, ist als erste vollsynthetische, hoch wirksame Substanz die Vitamin-A-Säure von Inhoffen in gemeinsamer Arbeit mit Arens und van Dorp[4]) dargestellt worden. Inzwischen haben auch Karrer und Mitarbeiter[5]) sowie Wuest und Mitarbeiter[6]) die Synthese durchgeführt. Wir haben nun noch einmal den ganzen Weg der Synthese genau studiert und mit den Ergebnissen der übrigen Autoren verglichen.

Als Ausgangsprodukt dient die C_{17}-Säure I, die aus β-Jonon durch eine Reformatzky-Reaktion mit γ-Bromcrotonsäure-methylester dargestellt wird[4, 5, 7]):

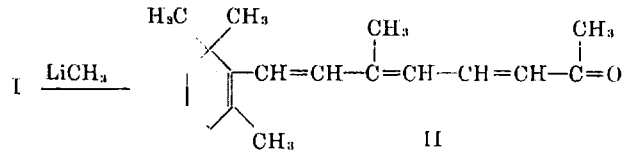


I

[1]) V. Mitt., A. **565**, 45 (1949).
[2]) Helv. **30**, 1911 (1947).
[3]) Nat. **160**, 189 (1947).
[4]) Rec. **65**, 338 (1946); Nat. **157**, 190 (1946); vgl. auch Fußnote 1, A. **561**, 13 (1948); sowie Schering-Patentanmeldungen von 1944, von Inhoffen, Arens und van Dorp, z. B. No. 129 439 IV d/120.
[5]) Helv. **29**, 704 (1946).
[6]) Helv. **32**, 443 (1949).
[7]) Inhoffen, Bohlmann und Bartram, A. **561**, 13 (1948).

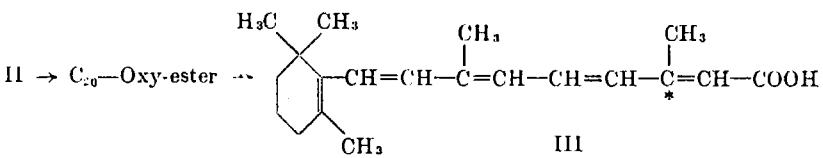
Die Ausbeute an krystalliner *trans*-C_{17}-Säure beträgt etwa 25%[7]) und an *cis*-C_{17}-Säure[7]) etwa 2%. Der Rest konnte bisher nicht zur Krystallisation gebracht werden.

Die nächste Stufe bildet der Umsatz von I mit Lithium-methyl zum C_{18}-Keton II:



Die Reaktion verläuft in einer Ausbeute von 90% an über das Semicarbazon gereinigtem Keton II[7]).

Der Umsatz des C_{18}-Ketons II mit Zink und Bromessigsäure-ester führt dann über den Oxy-ester nach Wasserabspaltung und Verseifung zur Vitamin-A-Säure $C_{20}H_{28}O_3$, (III):



Durch eine besondere Zinkaktivierung konnten wir die Reaktionszeit herabsetzen. Wir haben die Wasserabspaltung mit Oxalsäure und mit p-Toluolsulfosäure durchgeführt. Die Ausbeute ist in beiden Fällen etwa die gleiche. Das Wasserabspaltungsprodukt haben wir mittels Aluminiumoxyd (Aktivitätsstufe III[8]) chromatographiert und mit Petroläther eluiert (mit Benzol werden zuviel Nebenprodukte miteluiert). Die Ausbeute beträgt 70—80%; das so gereinigte Rohprodukt hat nach dem Spektrum einen Gehalt an Vitamin-A-Ester von etwa 40%. Bei der Verseifung wurde die Feststellung gemacht, daß es am günstigsten ist, zunächst einmal 10 Minuten bei 60—70° vorzuverseifen, wobei nicht krystallisierende saure Öle abgetrennt werden. Dann wird 2 Stunden bei 70° verseift. Hiernach noch immer anfallende neutrale Anteile werden nochmals 50 Stunden bei 20° nachverseift. Die nach Abtrennung der krystallisierten Säure verbleibenden sauren Öle werden wiederum mit Diazomethan verestert, chromatographisch gereinigt und nochmals wie oben verseift; dabei konnte eine weitere Menge krystallisierte Säure gewonnen werden. Man erhält die Vitamin-A-Säure als Rohkrystallisat in einer Gesamtausbeute von durchschnittlich 20—25%, bezogen auf

[8]) Brockmann und Schodder, B. 74, 73 (1941).

C_{18}-Keton (auf Jonon 5%); Arens und van Dorp[4]) erhielten 9% Rohkrystallisat. Nach sorgfältiger Fraktionierung aus Methanol wurden zwei Fraktionen isomerer Säuren $C_{20}H_{28}O_2$ gewonnen, etwa $^2/_3$ vom Schmp. 178—80° und ein Drittel vom Schmp. 144—46°. In Fig. 1 sind die UV-Spektren der beiden Substanzen wiedergegeben. Die Unterschiede sind sehr gering, es handelt sich bei dem tiefer schmelzenden Isomeren um die *cis*-Säure, bei der am bezeichneten C-Atom *cis*-Konfiguration anzunehmen ist.

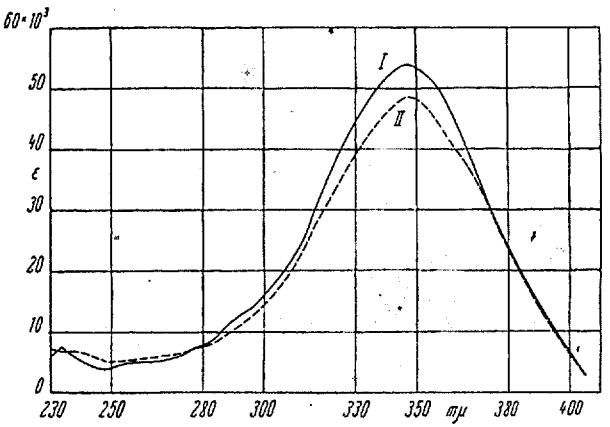


Fig. 1.
I = Säure Schmp. 178—180°; II = Säure Schmp. 144—146°

In der Arbeit von Wuest und Mitarbeitern[6]) sind keine Zahlen über Ausbeuten an krystallisierter Säure enthalten. Wenn man die Angaben über Vitamin-A-wirksame Substanz nach Reduktion des Esters zugrunde legt, kommt man zu folgendem Ergebnis: Auf Grund der physiologischen Prüfung und Carr-Price-Reaktion ist die Ausbeute an Vitamin-A-wirksamem Produkt 27—38% (bezogen auf C_{18}-Keton). Da das ölige Gemisch etwa $^1/_3$ Neovitamin A enthalten soll, kann man die Ausbeute an Vitamin A selbst mit 18—25% ansetzen, wobei zu berücksichtigen ist, daß es sich hier um Öle handelt; krystallisiertes Vitamin A oder seine Ester wurden hieraus nicht isoliert. Im theoretischen Teil der Arbeit von Wuest sind die Ausbeute-Angaben etwas irreführend. Unter Berücksichtigung der obigen Berechnungen stimmen unsere Ausbeuten also mit denen von Wuest[6]) einigermaßen überein.

Der Versuch, aus *cis*-C_{18}-Keton[9]) eine isomere C_{20}-Säure darzustellen, ließ sich nicht durchführen, da das *cis*-C_{18}-Semicarbazon bei der Spaltung in *trans*-C_{18}-Keton umgelagert wird; die Reformatzky-Reaktion mit Bromessigester gab wieder die Säure vom Schmp. 178—80°.

Bezüglich der Darstellung des C_{18}-Ketons durch Umsatz der C_{17}-Säure mit Lithium-methyl sei noch nachgetragen, daß man nur dann gleich-

[9]) Arens und van Dorp, Rec. 66, 760 (1947).

mäßig hohe Ausbeuten erzielt, wenn die ätherische Methyl-lithium-Lösung zur ätherischen Lösung der Säure hinzugegeben wird. Verfährt man in normaler Weise, d. h. gibt man die Säurelösung zur Lithiummethyl-Lösung, dann sind die Ausbeuten sehr wechselnd. Durch bisher unbekannte, wahrscheinlich katalytische Einflüsse kann hierbei die Ausbeute an C_{18}-Keton sogar auf Null sinken und die Bildung des tertiären Alkohols ganz in den Vordergrund treten.

Experimenteller Teil

(Alle Reaktionen wurden unter reinstem Stickstoff ausgeführt)

C_{18}-Keton (II). Das Keton wurde über das Semicarbazon (vom Schmp. 183—185°) gereinigt[7]) und im Hochvakuum destilliert, 130—40°/$_{0,001}$ (Badtemp.).

Vitamin-A-Säure (III)

a) *Oxy-C_{20}-Säuremethylester.* Das für die Reaktion benötigte Zink wurde vorher aktiviert. Dünne Zinkspäne wurden mit conc. Schwefelsäure unter Zusatz von 1proc. Salpetersäure behandelt, nach 2 Minuten mit Wasser, Methanol und Äther gewaschen und getrocknet. Dann wurden 3 g dieser Späne im Reaktionskolben über dem Bunsenbrenner i. V. erhitzt und noch heiß mit 5 mg Jod versetzt, die auftretenden Joddämpfe wurden vom Zink absorbiert.

Nach dem Erkalten ließ man zu den Zinkspänen ¼ von einer Lösung von 7,0 g C_{18}-Keton und 3,2 ccm Bromessigsäuremethylester in 60 ccm thiophenfreiem Benzol zutropfen (von der Lösung hatte man vorher letzte Spuren Wasser azeotrop abdestilliert). Nach Zugabe von weiteren 5 mg Jod unter gutem Rühren zum Sieden erhitzt. Nach kurzer Zeit setzte unter Verfärbung die Reaktion ein. Innerhalb von 5 Minuten wurde der Rest der Lösung zugetropft und weitere 10 Minuten zum Sieden erhitzt. Die rote Lösung wurde abgekühlt und mit 50 ccm 10proc. Essigsäure zersetzt, wobei man vom überschüssigen Zink abdekantierte (1 g). Die Benzollösung wurde neutral gewaschen, getrocknet und i. V. eingedampft. Es hinterblieb ein rotes Öl (9 g).

b) *Anhydro-C_{20}-Säureester.* Die Wasserabspaltung aus dem Oxy-ester wurde auf zwei Wegen durchgeführt:

1. Der zurückgebliebene rohe Oxy-ester wurde in 90 ccm Benzol mit 40 mg p-Toluolsulfosäure 5 Stunden zum Sieden erhitzt. Die erhaltene rote Lösung wurde mit Bicarbonat und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in Petroläther (30—50°) gelöst und mittels Aluminiumoxyd (Aktivitätsstufe III[8]) chromatographiert. Nach Eluieren mit Petroläther erhielt man 7—8 g eines roten Öles.

2. Der rohe Oxy-ester aus einem gleichen Ansatz wurde mit 20 g wasserfreier Oxalsäure 2½ Stunden i. V. (0,1 mm) auf 95—100° erhitzt. Darauf wurde mit Petroläther extrahiert. Nach Verdampfen des Petroläthers bis auf etwa 30 ccm wurde der Rückstand wie oben chromatographiert; es wurden ebenfalls etwa 7—8 g Eluat erhalten. Mit $SbCl_3$ ergab der Ester eine weinrote Färbung. Auf Grund der UV-Absorption (λ = 347mμ; ε = 20 000) ergibt sich ein Gehalt von etwa 40% Vitamin-A-Säureester.

c) *Vitamin-A-Säure.* Der rohe Vitamin A-Säureester (s. o. 1 u. 2) wurde bei 60° in 30 ccm Methanol gelöst und mit 50 ccm 10proc. methylalkoholischer Kalilauge 10 Minuten auf 60—70° erwärmt. Dann wurde sofort in 300 ccm Wasser gegossen und 3mal mit Äther-Petroläther (1 : 1) ausgeschüttelt (Neutralteil).

Die wäßrige Schicht wurde mit Phosphorsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Der Auszug enthielt etwa 2,5 g nicht krystallisierenden sauren Anteil. Der Neutralteil wurde nun nach Verdampfen des Lösungsmittels nochmals in 30 ccm Methanol gelöst und mit 50 ccm 10proc. methylalk. Kalilauge 2 Stunden gekocht und anschließend in 300 ccm Wasser gegossen und wie oben aufgearbeitet. Der Säure-Anteil wurde nach Ansäuern mit Phosphorsäure mit Äther-Petroläther (1 : 1) extrahiert und nach Waschen mit Wasser und Trocknen mit Natriumsulfat auf etwa 50 ccm eingeengt, wobei bereits Kristallisation einsetzte. Nach 3 Stunden Stehen bei —10° wurde abgesaugt und mit Petroläther-Äther (10 : 1) gewaschen. Man erhielt etwa 1,0 g Krystalle vom Schmp. 160—170°. Die Mutterlauge wurde weiter eingeengt, worauf weitere 0,5—1,0 g krystalline Säure erhalten wurden. Nach restlosem Abdampfen des Lösungsmittels hinterblieben 2 g Öl, aus der nach langem Stehen noch eine kleine Menge Krystalle isoliert werden konnte. Der bei der zweiten Verseifung anfallende Neutralteil betrug etwa 0,5—0,7 g. Er wurde nochmals verseift (50 Stdn. bei 20°), wonach sich weitere 0,1 g Krystalle isolieren ließen. Die öligen Anteile von 5 Ansätzen wurden vereinigt und in ätherischer Lösung mit Diazomethan verestert. Der Ester wurde wie oben chromatographiert und man erhielt 9 g Petroläther-Eluat, das wie oben verseift wurde (zuerst wieder 10 Min. und dann 2 Stdn.). Nach der üblichen Aufarbeitung wurden aus der zweiten Verseifung 1,6 g Krystalle erhalten (Schmp. 160—70°). Die vereinigten krystallinen Anteile (Durchschnitt aus 5 Ansätzen 2 g) wurden aus Methanol fraktioniert umkrystallisiert. Die ersten Fraktionen (etwa $^2/_3$) schmolzen bei 178—180° (unkorr.). Zur Analyse wurden die gelben Nadeln im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

$C_{20}H_{28}O_2$ Ber. C 79,64 H 9,39
Gef. » 79,84 » 9,26

UV-Absorptionsmaximum: $\lambda = 347$ mμ ($\varepsilon = 54\,000$).

Aus den Mutterlaugen wurden gelbe Krystalle erhalten, die bei 144—146° schmolzen. Der Schmp. änderte sich auch nach mehrfachem Umkrystallisieren nicht mehr.

UV-Maximum: $\lambda = 347$ mμ ($\varepsilon = 48\,000$).

$C_{20}H_{28}O_2$ Ber. C 79,64 H 9,39
Gef. » 79,88 » 9,21

cis-C_{18}-*Keton II*

In der früher beschriebenen Weise[7]) wurde aus 1,1 g Li eine $LiCH_3$-Lösung hergestellt, die zu einer Lösung von 6,5 g *cis*-C_{17}-Säure[7, 9]) in 250 ccm Äther gegeben wurde. Nach einer halben Stunde wurde mit Wasser zersetzt, neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (6,5 g) wurde mit einer Semicarbazidlösung (5 g Semicarbazid-hydrochlorid und 7 g Natriumacetat in 40 ccm Alkohol) 30 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach Stehen über Nacht war das Semicarbazon auskrystallisiert und schmolz nach Umkrystallisieren aus Methanol bei 144—146°; Ausbeute 6,5 g.

UV-Maximum: $\lambda = 335$—40 mμ ($\varepsilon = 33\,000$).

Spaltung des Semicarbazons. 6 g Semicarbazon wurden mit 250 ccm Petroläther, 50 ccm Eisessig und 50 ccm 10proc. Schwefelsäure 50 Stunden unter N_2 geschüttelt. Die Petrolätherschicht wurde neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde im Hochvakuum destilliert, Sdp. 130 bis 140°/$_{0,001}$, und 0,1 g des gelben Öles in das Semicarbazon übergeführt. Es wurden 0,1 g Kristalle vom Schmp. 181—83° erhalten, die mit *trans*-C_{18}-Ketonsemicarbazon keine Depression ergaben.

Untersuchungen an Steroiden, XXX[1])

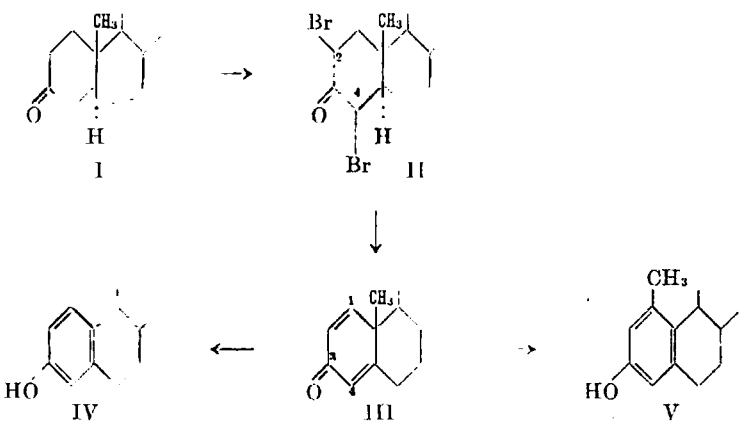
Zur Umwandlung von Steroiden mit *cis*-Verknüpfung der Ringe A und B in die isomeren *trans*-Verbindungen und über das Verhalten von Enol-estern und -äthern bei der Hydrierung

Von *Hans Herloff Inhoffen, Georg Stoeck, Georg Kölling* und *Ursula Stoeck*

(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig)

(Eingelaufen am 2. November 1949)

Wir bemühen uns seit einiger Zeit, in den natürlich vorkommenden Steroiden mit *cis*-Verknüpfung der Ringe A und B — speziell bei Gallensäuren — den Ring A zu aromatisieren, einerseits durch Methylabspaltung, III → IV, andererseits durch Methylwanderung, III → V. Die notwendige Voraussetzung für diese partiellen Aromatisierungen ist bekanntlich die Einführung von je einem Bromatom in die 2- und 4-Stellung von 3-Keto-steroiden, I → II, und eine hieran anschließende HBr-Abspaltung, wobei die zur Aromatisierung des Ringes A allein befähigten $\Delta^{1,4}$-Dienone-3 (III) entstehen, II → III.

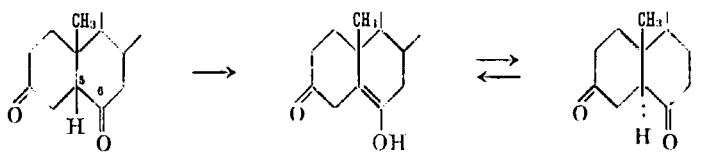


Eine Bromierung an den Kohlenstoffatomen 2 und 4 finden wir jedoch nach Butenandt lediglich bei *trans*-Steroid-3-ketonen (I), während *cis*-Steroid-3-ketone (VIII) nach den bisherigen Erfahrungen ausschließlich

[1]) Unter obigem Titel werden die bisherigen Arbeiten auf diesem Gebiet zusammengefaßt und künftig fortgeführt. XXIX. Mitteil. B. 82, 263 (1949); XXVIII. Mitteil A. 563, 177 (1949).

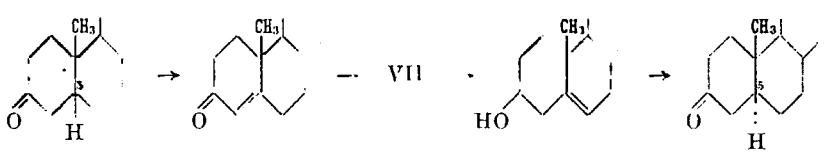
in der 4-Stellung halogeniert werden und somit für unsere Aromatisierungs-Reaktionen unbrauchbar sind[2]). Infolge dieser Zusammenhänge kam es zu der in der Überschrift genannten Zielsetzung, nämlich einer Umwandlung von *cis*-Steroiden in die *trans*-Isomeren.

Ein direkter Übergang von der *cis*-Form in die *trans*-Form konnte bei Steroiden am asymmetrischen Kohlenstoffatom 5 bislang nur dann beobachtet werden, wenn in o-Stellung zu diesem C-Atom eine Ketogruppe vorlag. So entsteht aus der Dehydro-hyo-desoxycholsäure (3,6-Diketo-cholansäure) beim Erwärmen mit Eisessig und Salzsäure die allo-Säure[3]), Koprostandion-3,6 wird in gleicher Reaktion in das Cholestandion-3,6 umgelagert[4]), VI → VII, wobei die Enolform VIa sicherlich die wesentliche Zwischenstufe dieser Umlagerung darstellt.



VI VIa VII

Natürlich vorkommende Steroide mit Sauerstoff in 6-Stellung sind jedoch selten, so daß diese Möglichkeit praktisch ohne Bedeutung ist. Eine Überführung des Koprostanons VIII über das Cholestenon IX in Cholesterin X und damit auch in das *trans*-konfigurierte Cholestanon I ist von Reich und Lardon[5]) beschrieben worden, VIII → I; auf diesem Wege tritt als Zwischenprodukt ebenfalls ein 6-Keton (VII) auf.



VIII IX VII X I

Auf die übrigen Zwischenstufen dieser Reaktionsfolge ist hier nicht näher einzugehen.

Hinsichtlich unseres Zieles, nämlich der Umwandlung von 3-Oxycholansäure-derivaten (C_5-*cis*-Reihe) in 3-Keto-allo-cholansäure-derivate (C_5-*trans*-Reihe) benötigen wir nach der Methode von Reich und Lar-

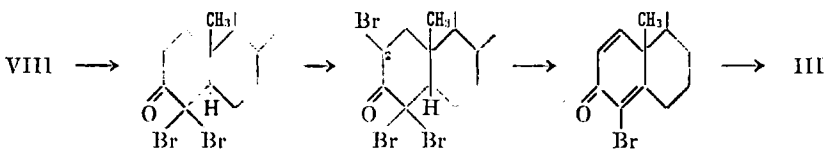
[2]) Die Präfixe *cis* und *trans* beziehen sich hier lediglich auf das C-Atom 5.
[3]) H. Wieland, E. Dane, C. Martius und W. Gumlich, H. **215**, 18 (1933).
[4]) V. Prelog und E. Tagmann, Helv. **27**, 1880 (1944).
[5]) Helv. **29**, 671 (1946).

don allgemein 6 Stufen mehr als nach unserem am Schluß beschriebenen Verfahren. Und zwar liegen die Verhältnisse folgendermaßen:

1. Koprosterin → Cholestanon
2. Cholestenon → Cholestanon
3. Desoxycholsäure → 3-Keto-12-acetoxy-allo-cholansäure-ester

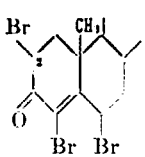
Reich und Lardon	unser Verfahren
1. 12 Stufen	6 Stufen
2. 9 „	3 „
3. 15 „	9 „

In einer ersten Versuchsreihe sollte noch einmal für unseren Zweck die Bromierung herangezogen werden, und zwar am Beispiel des Koprostanons (VIII). Im leicht erhältlichen 4,4-Dibrom-koprostanon XI wollten wir durch Weiterbromierung den Eintritt eines dritten Bromatoms in die formal noch mögliche 2-Stellung erzwingen. Ein solches 2,4,4-Tribrom-koprostanon (XII) sollte durch Abspaltung von 2 Mol Bromwasserstoff in ein $\Delta^{1,4}$-4-Brom-keton-3 XIII übergehen, das sich durch milde reduktive Herausnahme des letzten Bromatoms in das bekannte $\Delta^{1,4}$-Dienon III umwandeln lassen müßte.



XI XII XIII

Beim Versuch der Tribromierung ergab sich jedoch, daß der Eintritt des dritten Broms unter den notwendigen energischen Bedingungen nur unter weitergehender Veränderung des Moleküls vor sich ging. Es entstand ein Körper, dem mit großer Wahrscheinlichkeit die Konstitution XIV zuerteilt werden kann[6]):

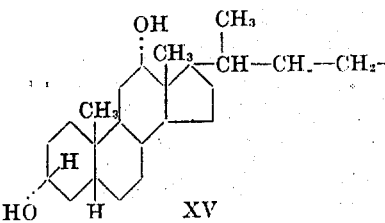


XIV

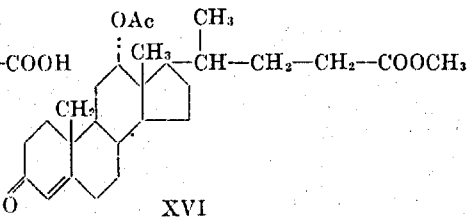
In dieser Konstitutionsformel XIV sehen wir lediglich die 2-Stellung des einen Bromatoms für unsicher an, da bei der langen Bromierungsdauer auch mit einer Substitution tertiären Wasserstoffs außerhalb des Bereichs der Ketogruppe gerechnet werden kann. Jedenfalls ist dieses Tribrom-cholestenon XIV, wie HBr-Abspaltungsversuche ergaben, für unsere Zwecke nicht geeignet. Hinsichtlich des wahrscheinlichen Verlaufes dieser Reaktion XI → XIV sei auf unsere diesbezügliche Mitteilung verwiesen[6]).

[6]) H. H. Inhoffen und G. Stoeck, Exper. 4, 426 (1948), vgl. auch L. Ruzicka, W. Bosshard, W. H. Fischer und H. Wirz, Helv. 19, 1147 (1936).

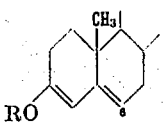
Wir haben uns daraufhin den $\Delta^{1,5}$-ungesättigten 3-Ketonen von Sterinen und Gallensäuren bzw. deren Enol-derivaten zugewandt und deren Hydrierung am Beispiel des Cholestenons (IX) und des $\Delta^{1,5}$-3-Keto-12-acetoxy-cholensäure-methylesters (XVI) studiert. Die letztere Verbindung kann aus Desoxycholsäure (XV) über 6 Stufen dargestellt werden: Veresterung von COOH- und OH-Gruppen, Freilegung des 3-Hydroxyls, Oxydation an C_3, Bromierung an C_4, HBr-Abspaltung.



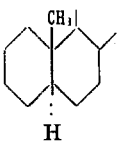
XV



XVI



XVII



XVIII

Hinsichtlich der Hydrierung von $\Delta^{1,5}$-ungesättigten 3 Ketonen von Steroiden finden wir in der Literatur bemerkenswert unterschiedliche Angaben. Während bekanntlich Cholestenon nach Grasshof[7]) in ätherischer Lösung mit Palladiummohr fast quantitativ Koprostanon, also das C_5-*cis*-Derivat, liefert, gehen $\Delta^{1,5}$-Androstendion-3,17 bzw. Testosteron nach Butenandt[8]) unter den gleichen Bedingungen fast ausschließlich in (allo-)Androstandion bzw. (allo-)Androstan-ol(17)-on(3), also die C_5-*trans*-Derivate, über. Zwischen diesen beiden Extremen finden wir zahlreiche Übergänge. So liefert Progesteron[9]) allo-Pregnandion neben Pregnandion bei Anwendung von Platinoxyd in Eisessig, Bedingungen, die für die Ausbildung der allo-Konfiguration günstig sind. Auch Corticosteron[10]) wird zum allo-Pregnan-tetrol hydriert, und die in den Ringen A/B gesättigten, inaktiven Nebennierenrindenstoffe[11]) gehören ausschließlich der allo-Reihe an. Andererseits wird Testosteron[12]) auf mikrobiologischem Wege in das *cis*-Dihydroderivat übergeführt.

[7]) Grasshof, H. **223**, 249 (1934).
[8]) Butenandt, Tscherning u. Hanisch, B. **68**, 2097 (1935).
[9]) Butenandt u. Fleischer, B. **68**, 2094 (1935).
[10]) Steiger u. Reichstein, Helv. **21**, 161 (1938).
[11]) Fieser u. Fieser, Natural Products Related to Phenanthrene. New York 1949. S. 425.
[12]) Mamoli u. Schramm, B. **71**, 2083 (1938).

Diese Befunde ließen es zunächst einmal am naheliegendsten erscheinen, die uns interessierenden Ketone Cholestenon und 3-Keto-12 α-acetoxy-cholen(4)-säure-methylester direkt in Eisessig mit Platinoxyd zu hydrieren. Im Gegensatz zu den klaren Ergebnissen der Androstan- und Pregnan-Reihe erhielten wir bei unseren Versuchen entweder die *cis*-Verbindung (beim Gallensäure-Keton) oder derart unübersichtliche Gemische, daß uns eine Trennung nicht lohnend erschien.

Allem Anschein nach liegen hier also weitere bemerkenswerte Beispiele dafür vor, daß das Reaktionsgeschehen im Ring A von der Natur der Seitenkette stark beeinflußt werden kann. Diese Zusammenhänge wollen wir noch näher untersuchen.

Für unsere weiteren Versuche benutzten wir daraufhin die Enol-ester dieser $\Delta^{1,5}$-ungesättigten 3-Keto-steroide. Und zwar aus folgender Überlegung heraus: In den Enol-estern XVII (R = $COCH_3$) dieser Ketone liegt außer der 3,4-Doppelbindung eine 5,6-Doppelbindung vor, wie der eine von uns schon vor längerer Zeit nachweisen konnte[13]).

Da diese $\Delta^{5,6}$-Doppelbindung nach allen bisherigen Beobachtungen bei der katalytischen Hydrierung fast ausschließlich das *trans*-Dihydroderivat liefert, schien diese Konfiguration für unser Ziel am besten geeignet. Eine 1,4-Addition von Wasserstoff und damit die intermediäre Ausbildung einer $\Delta^{1,5}$-Doppelbindung war unwahrscheinlich, da bei der katalytischen Hydrierung zweier konjugierter Doppelbindungen normalerweise 1,2-Addition stattfindet.

Bei der Hydrierung mit Platin in Eisessig nahm nun das Cholestenonenolacetat wider Erwarten nicht zwei Mol, sondern 3 Mol Wasserstoff auf. Die Hydriergeschwindigkeit war für alle 3 Mol gleich. Es wurde in 70proc. Ausbeute *Cholestan* erhalten, XVIII. Wurde die Hydrierung nach 2 Mol unterbrochen, so erhielt man Ausgangsmaterial neben Cholestan zurück. Bei der Hydrierung in Alkohol wurden gleichfalls 3 Mol Wasserstoff aufgenommen, davon 1 Mol sehr schnell. Auch in diesem Fall wurde Cholestan in 90proc. Ausbeute gebildet. Als anstelle des Acetats das Cholestenon-enol-benzoat verwendet wurde, ergab sich das gleiche Bild. Sowohl in Alkohol als auch in Eisessig wurden 3 Mol Wasserstoff aufgenommen und 60—70% Cholestan isoliert.

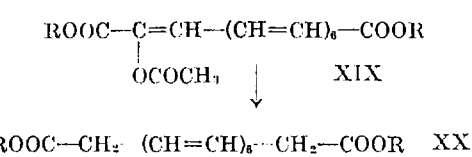
Es tritt also bei der Hydrierung der Enol-ester mit Platin wohl die erstrebte Bildung der *trans*-Verbindung (allo-Cholan-Verbindung) ein, jedoch wird gleichzeitig die Estergruppe am C_3 durch Wasserstoff ersetzt.

Es war nun zunächst zu klären, ob der Ersatz der CH_3-COO-Gruppe durch Wasserstoff eine spezifische Reaktion der Steroid-enol-ester darstellt oder ob eine allgemeine Reaktion von Enol-estern vorliegt. Als Modell der alicyclischen Chemie wurde das *Cyclohexanon-enolacetat*[14])

[13]) H. H. Inhoffen, B. **69**, 2141 (1936).
[14]) C. Mannich, B. **39**, 1594 (1906).

in Eisessig hydriert. Es nahm in glatter Reaktion 2 Mol Wasserstoff auf und gab in 60—70proc. Ausbeute Cyclohexan. Aus der aliphatischen Reihe wurde das Enol-acetat des Acetessigesters[15]) herangezogen. Auch hier wurden 2 Mol H_2 glatt aufgenommen und 80% Buttersäureester erhalten.

Bei Durchsicht der Literatur wurde gefunden, daß Roll und Adams[16]) Enolacetate zum Zwecke der Konstitutionsermittlung hydriert haben. Sie erhielten aus Acetessigester-enol-acetat in Eisessig mit Platinschwarz nach Aufnahme von zwei Mol Wasserstoff gleichfalls Buttersäure-äthylester. Das Enol-acetat des Benzoylacetons lieferte bei der Hydrierung in guter Ausbeute Butyrophenon. Die Autoren diskutieren den Ersatz der CH_3-COO-Gruppe nur kurz beim β-Acetoxy-crotonsäure-äthylester. Sie nehmen unter den Bedingungen der Hydrierung eine Spaltung des gebildeten β-Acetoxy-buttersäureesters in Essigsäure und Crotonsäure an, die dann hydriert werden soll. Gleichfalls als Einzelbeobachtung fanden Kuhn und Grundmann[17]), daß bei der Reduktion des Acetyl-oxaloesters XIX mit Aluminiumamalgam unter Ersatz des CH_3COO-Restes durch Wasserstoff der Dihydro-descrocetinester XX entsteht.



Zusammenfassend folgt, daß bei der katalytischen Hydrierung von Enolestern die Acyl-Gruppe unter den angewandten Bedingungen anscheinend häufig durch Wasserstoff ersetzt werden kann.

Auf diesem Wege ließe sich also wohl in zahlreichen Fällen eine Ketogruppe unter Vermeidung der Clemmensen-Bedingungen eliminieren. Inwieweit konjugierte Doppelbindungen und andere Gruppen, z. B. Carboxyl in Nachbarschaft notwendig sind, kann noch nicht abschließend beurteilt werden, da das experimentelle Material noch zu gering ist.

Wir gingen hierauf zum Studium der Hydrierung der Enol-äther[18]) über in der Hoffnung, daß hier die sauerstoffhaltige Gruppe fester sitzen würde.

Da die Lage der Doppelbindungen im Cholestenon-enol-äthyläther (XVII, $R = C_2H_5$) noch nicht eindeutig bewiesen war, haben wir zunächst dessen Konstitution sichergestellt. Durch direkte Bromierung des Enol-äthers in Gegenwart von Kaliumacetat ließ sich zeigen, daß die

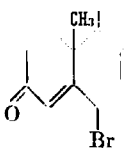
[15]) L. Claisen und E. Hasse, B. 33, 1242 (1900).
[16]) Am. Soc. 53, 3469 (1931).
[17]) B. 70, 1322 (1937).
[18]) E. Schwenk, G. Fleischer und B. Whitman, Am. Soc. 60, 1702 (1938). A. Serini und H. Köster, B. 71, 1766 (1938).

Doppelbindungen auch im Falle der Enol-äther in 3,4- und 5,6-Stellung liegen. So erhält man aus dem Cholestenon-enol-äthyläther unter den gleichen Bedingungen wie aus dem Enol-acetat glatt das 6-Bromcholestenon XXI. Die Reaktion wird denselben Verlauf nehmen wie schon früher angegeben[6]).

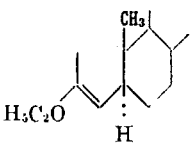
Hydrierungen des Cholestenon-enol-äthyläthers in neutralen sowie in schwach alkalischen Lösungen verliefen mit wechselnden Ergebnissen, wobei gleichfalls Stoffgemische entstanden, deren Auftrennung wir nicht weiter verfolgt haben.

Schließlich konnte durch Verwendung von Palladiumoxyd/Calciumcarbonat als Katalysator das erstrebte Ziel erreicht werden.

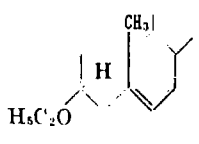
Hydriert man Cholestenon-enol-äthyläther (XVII) in Äther-Methanol mit 3proc. $PdO/CaCO_3$, so wird 1 Mol Wasserstoff aufgenommen und es entsteht in 50—60proc. Ausbeute der auf diesem Wege lang gesuchte Cholestanon-enol-äthyläther (XXII), der nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identisch ist mit dem aus Cholestanon-diäthylacetal dargestellten Enol-äther. Bei der Spaltung durch Kochen mit salzsaurem Äthanol entsteht letztlich in 90proc. Ausbeute Cholestanon (I).



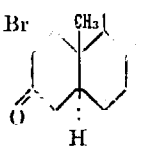
XXI



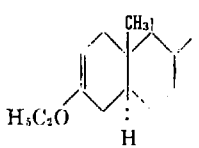
XXII



XXIII



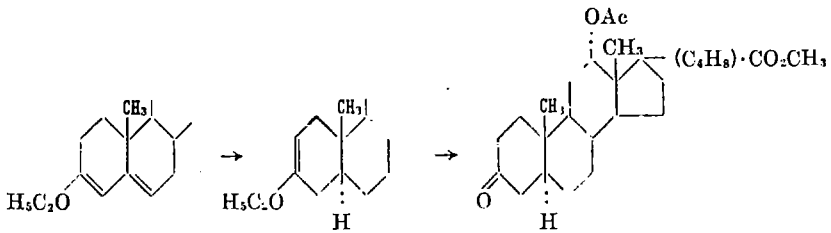
XXIV



XXV

Unter den schließlich aufgefundenen Bedingungen bleibt also einmal die Äthoxygruppe erhalten, dann findet „*trans*-Hydrierung" der 5,6-Doppelbindung statt, und endlich läßt sich eine partielle Hydrierung bewerkstelligen, da offenbar die sonst schwer hydrierbare 5,6-Doppelbindung durch die konjugierte 3,4-Doppelbindung hinreichend aktiviert wird. Den als zweites Reaktionsprodukt zu erwartenden Cholesterin-äthyläther (XXIII) vermuten wir in der Mutterlauge. In einer weiteren Reaktion haben wir den so erhaltenen Cholestanon-enol-äther (XXII) mit 1 Mol Brom in Äther-Eisessig bromiert und hierbei direkt das 2-Bromcholestanon (XXIV) erhalten. Wir möchten daher für Cholestanon-enol-äther schon jetzt zwei Formeln (XXII u. XXV) diskutieren, worüber später noch berichtet werden soll.

Die gleichen Reaktionen haben beim $\Delta^{1,5}$-3-Keto-12-acetoxy-cholensäure-methylester (XVI) in entsprechender Weise zum 3-Keto-12-acetoxy-allo-cholansäure-methylester (XXVIII) geführt; die Ausbeute bei der partiellen Hydrierung des Gallensäure-enol-äthers (XXVI → XXVII) ist jedoch geringer als in der Sterinreihe.



XXVI XXVII XXVIII

Mit der Verbindung XXVIII hoffen wir weitere Reaktionen durchführen zu können.

Experimenteller Teil

A. Sterin-Reihe

Hydrierung des Cholestenon-enol-acetats

Das Cholestenon-enol-acetat wurde aus Cholestenon, Essigsäureanhydrid und Acetylchlorid dargestellt[19]).

In 70 ccm Eisessig wurden 0,3 g PtO_2 reduziert und in diese Lösung 1 g Cholestenon-enol-acetat eingetragen. Während 25 Minuten wurden 185 ccm H_2 aufgenommen (1 F = 58 ccm). Nach Abtrennung des Katalysators und Einengen krystallisierte die Lösung schnell durch. Es wurden 0,5 g vom Schmp. 73—77° erhalten. Nach dem Umkrystallisieren aus Äther-Alkohol lag der Schmp. bei 78—79°; mit *Cholestan* trat keine Depression ein.

$C_{27}H_{48}$ Ber. C 87,10 H 12,90
Gef. » 87,05 » 12,78

Die Mutterlauge wurde i. V. concentriert und ergab noch 0,13 g vom Schmp. 68—71°; der Mischschmp. mit Cholestan lag bei 76—78°.

Bei der Hydrierung in Alkohol wurden in 80 ccm zunächst 0,3 g PtO_2 reduziert und dann 1 g des Enol-acetats eingebracht. Die Wasserstoffaufnahme erfolgte so, daß 55 ccm (= 1 Mol) in etwa 3 Minuten aufgenommen wurden; insgesamt betrug die Aufnahme 170 ccm H_2. Nach Abtrennen des Katalysators krystallisierten aus der Lösung 0,64 g vom Schmp. 76—79° aus; der Mischschmp. mit Cholestan lag bei 78—79°. Aus der Mutterlauge wurden nach Concentrieren noch 0,12 g erhalten.

[19]) H. H. Inhoffen, B. 69, 2146 (1936).

Hydrierung des Cholestenon-enol-benzoats

Das Enol-benzoat wurde durch 40stündiges Kochen von Cholestenon mit Benzoylchlorid in Benzin dargestellt und mit einem Schmp. von 118 bis 119° erhalten[20]).

Zur Hydrierung wurden 100 mg PtO_2 in 25 ccm Äthanol reduziert und in die Lösung 250 mg Cholestenon-enol-benzoat eingebracht. Die Wasserstoffaufnahme betrug in 30 Minuten 45 ccm, das war etwas mehr als 3 Mol. Die Aufarbeitung erfolgte wie oben. Es wurden 110 mg vom Schmp. 68—69° erhalten. Nach Umkrystallisieren aus Äther-Alkohol schmolz der Kohlenwasserstoff bei 76—79°; der Mischschmp. mit Cholestan lag bei 76—78°.

Die analog ausgeführte Hydrierung in Eisessig verlief vollkommen gleich.

Hydrierung des Cyclohexanon-enol-acetats

Das Enol-acetat wurde durch Kochen von Cyclohexanon mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat dargestellt[14]). Es wurde zweimal mittels einer Kolonne fraktioniert und nur die Fraktion 181—182° verwendet.

Zur Hydrierung wurden in 40 ccm Eisessig 0,3 g PtO_2 reduziert und dann 1,49 g des Enol-acetats eingetragen. In 20 Minuten wurden 540 ccm H_2 aufgenommen (1 Mol = 270 ccm). In diese Lösung wurden dann noch 2,58 g Enolacetat eingebracht, die in 25 Minuten 920 ccm H_2 aufnahmen. Die Lösung wurde vom Katalysator abgetrennt und an einer kleinen Kolonne die Fraktion 70—100° abdestilliert, bis im Destillat auf Wasserzusatz keine Trübung mehr entstand. Das gesamte Destillat wurde dann mit Wasser versetzt und das *Cyclohexan* im Scheidetrichter abgetrennt. Es wurde an einer kleinen Kolonne fraktioniert und 1,5 g Cyclohexan, das sind 65% d. Th., erhalten.

Hydrierung des Acetessigester-enol-acetats

Die Darstellung erfolgte aus Acetessigester und Acetylchlorid in Pyridin[15]). Es wurde zweimal i. V. bei 106—108°/12 mm fraktioniert.

Zur Hydrierung wurden in 30 ccm Äthylalkohol 1 g PtO_2 reduziert und dann 2 g des Enol-acetats eingebracht. In 9 Minuten wurden 580 ccm H_2, das sind 2 Mol, aufgenommen. Zwischen dem 1. und 2. Mol bestand kein Unterschied in der Geschwindigkeit der Aufnahme. In diese Lösung wurden nochmals 4 g des Enol-esters eingetragen, die praktisch gleich schnell 1160 ccm H_2, das sind 2 Mol, aufnahmen. Die Lösung wurde mittels einer Kolonne fraktioniert, wobei 3,5 g *Buttersäure-äthylester* vom Sdp. 118—122° übergingen, das sind 80% d. Th.

Cholestenon-enol-äthyläther[16])

2,86 g Cholestenon wurden in 10 ccm Benzol gelöst und mit 1 g Orthoameisensäure-äthylester und 1,4 g abs. Alkohol versetzt. Dazu kamen 7 Tropfen 15proc. HCl-Äthanol. Es wurde 2 Stdn. auf 75° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde mit alkoholischer Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion versetzt und in Äther-Wasser eingegossen. Die Ätherlösung wurde mit Wasser neutral gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Der Äther wurde concentriert, mit Äthanol versetzt und mit NaOH schwach alkalisch gemacht. Es krystallisierten 1,45 g Enol-äther in langen Nadeln aus, Schmp. 81—82°, nach Umkrystallisieren aus Äther-Alkohol: Schmp. 83—85°. Der Mischschmp. mit Cholestenon lag bei 64°.

[20]) C. 1938, II, 119.

Aus der Mutterlauge der obigen Fraktion wurden noch 0,7 g Enol-äther vom Schmp. 75—80° erhalten. Der Enol-äther ist trocken vollkommen beständig. Beim Umkrystallisieren ist es nicht wie bei den sonstigen Enol-äthern nötig, die Lösung durch etwas Pyridin-Zusatz basisch zu machen.

6-Brom-cholestenon (XXI) *aus Cholestenon-enol-äthyläther*

2,2 g Cholestenon-enol-äthyläther wurden in 70 ccm Äther gelöst, die Lösung auf 0° gekühlt und dann eine möglichst tiefgekühlte Lösung von 5 g Kaliumacetat in 75 ccm 85proc. Essigsäure zugegeben. In die entstandene Suspension wurde eine gekühlte Lösung von 0,8 g Brom in 25 ccm Eisessig eingetropft; das Brom wurde sofort aufgenommen. Es ist nötig, die Temperatur um 0° zu halten und gut zu schütteln. Anschließend wurde der Äther i. V. abgedampft. Nach zweitägigem Stehen im Eisschrank hatten sich 0,8 g Krystalle abgeschieden; aus der Mutterlauge konnten noch 0,6 g gewonnen werden. Schmp. 124—126°. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol waren Schmp. und Mischschmp. mit 6-Brom-cholestenon 131—132°.

Hydrierung des Cholestenon-enol-äthyläthers zum Cholestanon-enol-äthyläther

In etwa 200 ccm Äther-Methanol 1 : 1 wurden 4,5 g $PdO/CaCO_3$ (3%Pd) reduziert und dann 8,85 g Cholestenon-enol-äthyläther eingebracht. Es wurden in 45 Minuten 620 ccm Wasserstoff (1 Mol = 620 ccm) aufgenommen, dann blieb die Hydrierung stehen. Nach Abtrennung des Katalysators wurde i. V. bei Zimmertemperatur der Äther entfernt, wobei seidenweiche Nadeln ausfielen:

1. Fraktion 4,21 g, Schmp. 84—86°; 2. Fraktion 2,21 g, Schmp. 70—71°. Nach Umkrystallisieren aus Äther-Methanol lag der Schmp. der 1. Fraktion konstant bei 85—86°.

$C_{29}H_{50}O$ Ber. OC_2H_5 10,86
Gef. » 10,70

Mischschmp. mit aus Cholestanon-diäthylacetal dargestelltem *Cholestanon-enol-äthyläther* 85—86°. Die Schmelze des Enol-äthers zeigt beim Kaltwerden eine prächtige Fluoreszenz.

Die Darstellung des Cholestanon-enol-äthyläthers aus Cholestanon-diäthylacetal ergab einen anderen Verlauf als in der Literatur beschrieben[21]).

Nach zwei Stdn. Erhitzen in siedendem Toluol unter Zusatz von einigen Tropfen Pyridin wurden 90% Ausgangsmaterial zurückerhalten. Als in gleicher Weise ohne Pyridinzusatz erhitzt wurde, entstand ein nicht krystallisierendes Öl. Es wurde daraufhin versucht, durch Destillation die gewünschte Abspaltung zu erreichen. Bei einer Badtemperatur von 160 bis 190° und 10^{-5} mm dauerte die Destillation 5 Minuten und ergab 80—90% Ausgangsmaterial. Die Alkoholabspaltung trat erst ein, als das Acetal bei 12 mm eine Stunde auf 190—210° erhitzt wurde. Unterhalb 190° konnte keine Veränderung der Substanz festgestellt werden; bei 190° zeigte sich dann ziemlich scharf Blasenentwicklung. Die Schmelze erstarrte nach dem Erkalten sofort krystallin. Aus Äther-Methanol Krystalle vom Schmp. 86—87°.

[21]) A. Serini und H. Köster, B. 71, 1766 (1938).

Cholestanon aus Cholestanon-enol-äthyläther

0,2 g Cholestanon-enol-äthyläther wurden in 4 ccm siedendem Äthanol gelöst und mit 1 ccm Wasser und 0,2 ccm conc. HCl versetzt. Die Lösung wurde 20 Minuten zum Sieden erhitzt. Zum Teil trat bereits in der Wärme Krystallisation ein. Nach dem Erkalten krystallisierte die Substanz schnell aus, Schmp. 122—124°. Nach Umkrystallisieren aus Äthanol war der Schmp. 127—128°. Der Mischschmp. mit Cholestanon ergab keine Depression. Ausbeute 80—90%.

$C_{27}H_{46}O$ Ber. C 83,87 H 11,99
Gef. » 83,94 » 11,76

2-Brom-cholestanon aus Cholestanon-enol-äthyläther

1 g Cholestanon-enol-äthyläther wurde in 10 ccm Äther gelöst und bei Zimmertemperatur mit einer Lösung von 0,4 g Brom in 5 ccm Eisessig versetzt. Das Brom wurde sofort aufgenommen. Nach wenigen Minuten trat Krystallisation ein. Nach zwei Stunden wurde abfiltriert und mit Alkohol gewaschen. Auswaage 0,7 g, Schmp. 165—167°. Nach Umkrystallisieren aus Äther war der Schmp. konstant 167,5—168° und gab mit authentischem 2-Brom-cholestanon vom Schmp. 168° keine Depression.

$C_{27}H_{45}OBr$ Ber. C 69,64 H 9,75 Br 17,17
Gef. » 70,12 » 9,91 » 16,42

B. Gallensäure-Reihe

Enol-äthyläther des 3-Keto-12 α-acetoxy-cholen(4)-säuremethylesters (XXVI)

10 g 3-Keto-12 α-acetoxy-cholen(4)-säure-methyläther (XVI), dargestellt nach Burckhardt und Reichstein[22]), wurden in 40 ccm abs. Benzol gelöst und mit 3,9 g o-Ameisensäure-äthylester, 3,2 g abs. Alkohol und 45 Tropfen 8proc. HCl in Alkohol versetzt.

Die Lösung wurde 1,5 Stdn. auf 70—80° erhitzt und färbte sich hierbei rotbraun. Nach Abkühlen wurde mit alkoholischer Natronlauge schwach alkalisch gemacht, in Wasser eingegossen, mit Äther aufgenommen und neutral gewaschen. Die Äther-Benzollösung wurde in der Kälte bis zur Krystallisation des Enoläthers XXVI eingedampft. Einmaliges Umkrystallisieren aus Äther-Methanol in der Kälte ergab 5 g vom Schmp. 128—130° und weitere 3 g unreineres Produkt.

Eine mehrmals umkrystallisierte Probe schmolz bei 135—136°.

$C_{29}H_{44}O_5$ (472,6) Ber. C 73,70 H 9,38
Gef. » 73,74 » 9,39

Enol-äthyläther des 3-Keto-12 α-acetoxy-allo-cholansäure-methylesters (XXVII)

1 g XXVI wurde in einem Gemisch von 20 ccm Äther und 20 ccm Methanol, in dem 1 g vorher reduzierter Trägerkatalysator (3proc. $PdO/CaCO_3$) suspendiert war, gelöst und bei Zimmertemperatur unter Wasserstoff geschüttelt. Innerhalb von 6 Minuten waren 50 ccm Wasserstoff (= 1 Mol) aufgenommen.

[22]) Helv. **25**, 821 (1942).

Nach Abtrennung des Katalysators und Einengen krystallisierten 0,20 g XXVII vom Schmp. 130—134°, 0,40 g vom Schmp. 102—110°, der Rest war ölig.

Nach mehrmaligem Umkrystallisieren durch Lösen in Äther-Methanol und Einengen i. V. schmolz die Verbindung (XXVII) bei 140—141°.

$C_{28}H_{16}O_5$ (474,7) Ber. C 73,37 H 9,77
Gef. » 73,61 » 9,68

3-Keto-12 α-aceloxy-allo-cholansäure-methylester (XXVIII)

1 g XXVII wurde in 20 ccm Methanol gelöst und mit 2 ccm 15proc. Schwefelsäure 5 Minuten gekocht. Nach Eingießen in Wasser wurde in Äther aufgenommen, säurefrei und neutral gewaschen.

Beim Einengen der ätherischen Lösung fielen 0,7 g Krystalle aus vom Schmp. 139—140°. Umkrystallisieren aus Methanol ergab den konstanten Schmp. 143,5°.

$C_{27}H_{42}O_5$ (446,6) Ber. C 72,61 H 9,48
Gef. » 72,48 » 9,27

Über die Umlagerung des Colchicins mit Natriumalkoholat und die Struktur des Ringes C[1]

Von *Hans Fernholz*

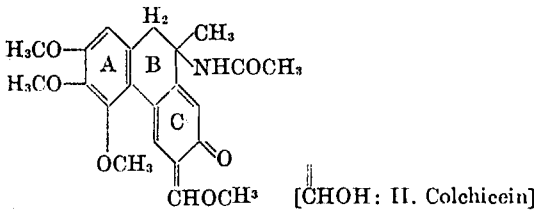
(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen und dem Institut für experimentelle Krebsforschung der Universität Heidelberg)

(Eingelaufen am 31. Oktober 1949)

In einem zusammenfassenden Bericht über die Konstitution des Colchicins von H. Lettré[2]) fand die Umlagerungsreaktion dieses Alkaloids mit Natriumalkoholat oder alkoholischem Alkali schon eine kurze Erwähnung. Wir erhielten damals stets ein Produkt, das die Eigenschaften einer Carbonsäure besaß und mit dem Verseifungsprodukt des Colchicins, dem Colchicein, isomer war. Diese Umlagerungsreaktion hatten wir aufgefunden, als wir das Verhalten des Colchicins gegen Alkalien einer neuen Untersuchung unterzogen, um die Möglichkeit einer Formulierung des Ringes C als Pyronring zu prüfen.

[1]) Teilweise vorgetragen auf der Haupttagung der G. D. Ch. in München 1949.
[2]) Angew. Chem. (A) 59, 218 (1947).

Auf einem anderen Wege gelangte inzwischen F. Santavy zu der gleichen Beobachtung[3]). Die von ihm publizierten experimentellen Einzelheiten stimmten im wesentlichen mit unseren Ergebnissen überein. Auch Santavy fand, daß das Colchicein unter gleichen oder ähnlichen Bedingungen eine solche Umlagerung nicht eingeht. Dieser Befund war merkwürdig, da sich bei der Behandlung des Colchicins mit wäßrigem Alkali unter Abspaltung von Methylalkohol ausschließlich Colchicein bildet, das somit als Vorstufe der ihm isomeren Carbonsäure hätte betrachtet werden können.



I. Colchicin (nach Windaus)

Eine experimentelle Nachprüfung dieser Frage führte zu dem Ergebnis, daß Colchicin unter dem Einfluß von Natriumalkoholat zuerst umgelagert wird, die damals erhaltene Carbonsäure aber durch nachträgliche Verseifung entstanden ist. Wird nämlich Colchicin bei sorgfältigem Ausschluß von Wasser mit einer Auflösung von Natrium in Methanol behandelt, so bildet sich der Methylester der Säure. Dieser Ester ist eine isomere Form des Colchicins. Der Einfachheit halber und zur Unterscheidung von den bisher bekannten Isomeren des Colchicins, dem Isocolchicin[4]) und dem Lumicolchicin[5]), soll er im folgenden mit „*Allocolchicin*", die entsprechende Säure mit „*Allocolchicein*" bezeichnet werden[6]).

Die Isomerisierung mit Natriummethylat erfolgt unter bemerkenswert milden Bedingungen. Sie ist außerdem unabhängig von der angewandten Natriummenge. Es konnten z. B. mit 0,01 g Natrium (etwa 1/30 der äquimol. Menge) 5 g Colchicin quantitativ umgelagert werden. Das Allocolchicin läßt sich dabei infolge seines guten Kristallisationsvermögens und seiner Schwerlöslichkeit in Methanol in einfacher Weise isolieren.

Es wurde weiterhin festgestellt, daß bei der Behandlung des Colchicins mit Natriumäthylat oder -propylat der Äthyl- bzw. Propyl-

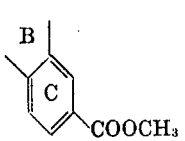
[3]) Helv. **31**, 821 (1948).
[4]) M. Sorkin. Helv. **29**, 246 (1946).
[5]) R. Grewe, Naturwiss. **33**, 187 (1947).
[6]) Santavy nennt die Carbonsäure „l'acide colchicique". Sie ist aber mit der „Colchicinsäure" von Zeisel (M. **9**. 1 [1888]) nicht identisch.

ester des Allocolchiceins entsteht. Diese Ester sind entweder primäre Umlagerungsprodukte oder sie sind durch Umesterung aus dem Allocolchicin hervorgegangen. Beide Möglichkeiten bestehen, da sich das Allocolchicin unter den gleichen Bedingungen leicht in die homologen Ester verwandeln läßt.

Der reaktionsfähigste Teil im Colchicinmolekül ist der Ring C, und die Veränderungen, die das Colchicin unter dem Einfluß von Natriumalkoholat erleidet, finden eindeutig an diesem Ringe statt. Seine Struktur hingegen konnte bisher noch nicht mit Sicherheit festgelegt werden. Als die am besten begründete erschien seit mehreren Jahren die Formulierung des Ringes C von Windaus[7]), da sie den experimentellen Ergebnissen weitgehendst angepaßt war. Sie blieb aber doch eine unbefriedigende Deutung[8]) und hat deshalb Anlaß gegeben, nach neuen Möglichkeiten der Formulierung zu suchen[2]). Aus diesem Grunde war die nähere Kenntnis der Umlagerungsreaktion und der Konstitution des dabei erhaltenen Produktes von besonderem Wert.

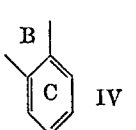
Auf Grund des Ultraviolett-Absorptionsspektrums läßt sich unschwer feststellen, daß der Ring C des Allocolchicins aromatisch ist. Es zeigt nur noch ein Maximum, während das zweite Maximum des Colchicins und des Colchiceins im langwelligeren Bereich verschwunden ist[3]). Ähnliche Verhältnisse finden wir beim Spektrum des N-Acetyl-colchinols vor[9]), dessen Ring C sicher aromatisch ist, und auch bei dem des Lumicolchicins, bei dessen Bildung eine Aromatisierung wahrscheinlich ist[5]). Die Konstitutionsaufklärung des Allocolchicins war deshalb gleichbedeutend mit der Bestimmung der Stellung der Carboxy-methyl-gruppe am Ring C.

Einen ersten Versuch in dieser Richtung führte J. Ch. Salfeld aus[10]). Er erhielt bei der Kaliumpermanganat-Oxydation des mit Bromwasserstoffsäure vorbehandelten Umlagerungsproduktes Trimellithsäure. Die gleiche Säure entsteht auch, wie ich fand, wenn man Allocolchicin nacheinander mit Salpetersäure und Kaliumpermanganat oxydiert. Dieses Oxydationsprodukt schränkt die Anzahl der Möglichkeiten für die Stellung der Carboxy-methyl-gruppe auf zwei ein, nämlich III u. IV.



III

und

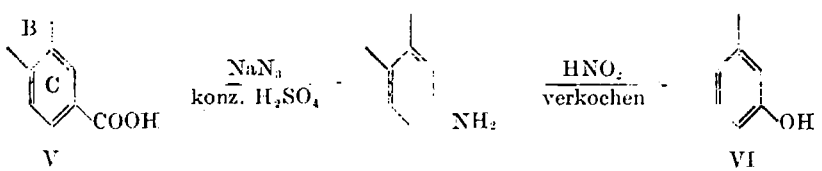


IV

[7]) A. 439, 59 (1924).
[8]) Windaus u. Schiele, Nachr. d. Ges. Wiss. Göttingen. Math.-phys. Kl. 1923. S. 21.
[9]) K. Bursian, Ber. 71, 245 (1938).
[10]) J. Ch. Salfeld, Vortr. Tagung d. G. D. Ch. in Bonn 1947 (vgl. Anm. 2).

Trimellithsäure gehört zu den schon bekannten Oxydationsprodukten des Colchicins. Windaus erhielt sie neben Terephtalsäure, als er Colchicin oder Colchicinsäure der Ätzkalischmelze und einer nachfolgenden Oxydation mit Kaliumpermanganat unterwarf[11]). Es wurde damals angenommen, daß diese Säure aus dem Ring B des Colchicins hervorgeht[7]). Nach unseren Befunden ist hingegen wahrscheinlicher, daß die Trimellithsäure sich auch hier vom Ring C ableitet, der sich unter den Bedingungen der Ätzkalischmelze in gleicher Weise umlagert wie unter dem Einfluß des Natriumalkoholats. Interessant ist, daß Windaus das gleiche Oxydationsprodukt aus der Colchicinsäure erhalten konnte. Es deutet darauf hin, daß dieses Colchicinderivat ebenfalls eine Umlagerung durchmacht, woraus sich folgern läßt, daß der Ring C des Colchicins unter den drastischen Bedingungen der Ätzkalischmelze einer gleichen, bisher vermißten Umlagerungsreaktion zugänglich ist.

Eine endgültige Entscheidung zwischen den Möglichkeiten III und IV gelang mir auf folgende Weise: Allocolchicein (V) wurde nach der durch M. Österlin verbesserten Methode[12]) von K. F. Schmidt mit Stickstoffwasserstoffsäure zum entsprechenden Amin abgebaut, aus dem nach Diazotieren und Verkochen ein Phenol erhalten wurde, das mit dem N-Acetyl-colchinol von Windaus (entspr. VI) identisch ist. Dieser Abbau läßt sich folgendermaßen formulieren:



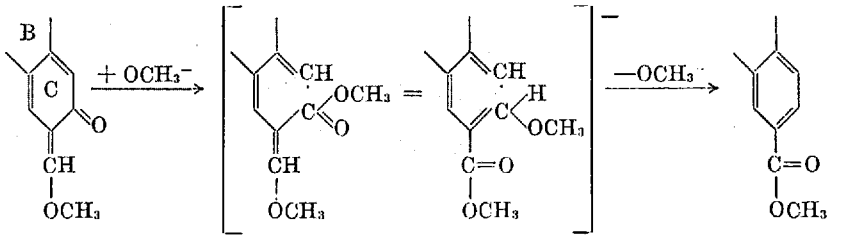
V VI

Das Allocolchicin besitzt somit Konstitution III. Die Stellung der Hydroxylgruppe im N-Acetyl-colchinol wurde von J. W. Cook [13]) eindeutig festgelegt.

Dieser Befund gestattet zunächst eine Aussage über die strukturellen Verhältnisse des Ringes C im Colchicin und erhält somit eine gewisse Bedeutung. Die Entstehung der Verbindung III kann nämlich nicht mit der Formulierung des Ringes C von Windaus (VII) in Übereinstimmung gebracht werden.

Legt man die Strukturformel VII der Umlagerungsreaktion zugrunde, so läßt sich wohl die Bildung eines Esters interpretieren:

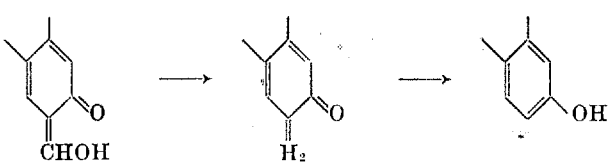
[11]) Sitzungsber. d. Heidelberger Akad. d. Wiss. math.-nat. Kl. Abt. A 18. Abh. 1914.
[12]) Angew. Chem. 45, 536 (1932).
[13]) Soc. 1945, 176.



VII VIII

Dieser Methylester müßte dann aber unter der Annahme einer der Benzilsäureumlagerung ähnlich verlaufenden Reaktion die Konstitution VIII besitzen, also ein Isomeres des Allocolchicins sein und bei dem Abbau zu einem Isomeren des N-Acetyl-colchinols führen.

Für die Unwahrscheinlichkeit der Formulierung VII spricht weiterhin noch das andersartige Verhalten von Verbindungen mit einer β-Ketooxymethylen-gruppierung gegenüber Alkalien. Sie spalten die Oxymethylengruppe als Ameisensäure ab[14]) und gehen in ein Keton über, eine Reaktion, die präparative Anwendung gefunden hat[15]). Hiernach müßte es möglich sein, aus dem Colchicein direkt N-Acetyl-colchinol darzustellen:

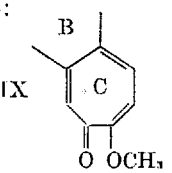


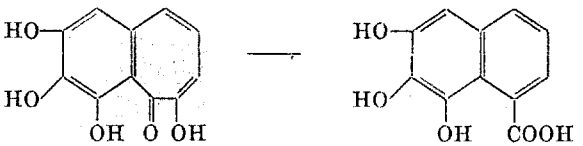
Ich habe aus diesem Grunde Colchicein 12 Stunden lang in 40proc. wäßrig-alkoholischer Kalilauge gekocht. Eine Veränderung dieser Verbindung konnte aber dabei nicht festgestellt werden, wenn man von der Bildung einer geringen Menge harzigen Produktes absieht. Wie schon oben erwähnt, lagert sich Colchicein unter den Bedingungen der Ätzkalischmelze um, die Abspaltung einer Oxymethylengruppe tritt also selbst bei dieser Behandlung nicht ein.

Auf einem anderen Wege gelangten D. S. Tarbell und Mitarbeiter zu Befunden, die ebenfalls im Widerspruch zu der Formulierung VII stehen[16]). Die Ergebnisse, die diese Autoren durch Oxydation des Hexahydro-colchiceins und seiner Derivate mit Perjodsäure erzielen konnten, begünstigen eine andere Formulierung des Ringes C, die von M. J. S. Dewar vorgeschlagen wurde, experimentell aber bisher kaum gestützt werden konnte[17]).

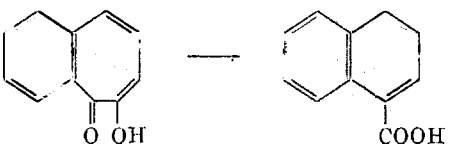
[14]) Lettré u. G. Mohn: Dissertation Mohn, Göttingen 1948.
[15]) W. S. Johnson, H. Posvic. Am. Soc. **69**, 1361 (1947).
[16]) Am. Soc. **70**, 3183 (1948); **71**, 2448 (1949).
[17]) Nature **155**, 141, 479 (1945).

Nach der Vorstellung von Dewar besitzt der Ring C die Struktur eines Cycloheptatrienolons, das er mit „Tropolon" bezeichnet: Ein gleiches Ringsystem konnte im Purpurogallin[18]) und im Thujaplicin[19]) nachgewiesen werden. Vom Purpurogallin ist nun seit langem bekannt, daß es bei der Ätzkalischmelze in eine vollaromatische Trioxynaphthalin-carbonsäure übergeht:

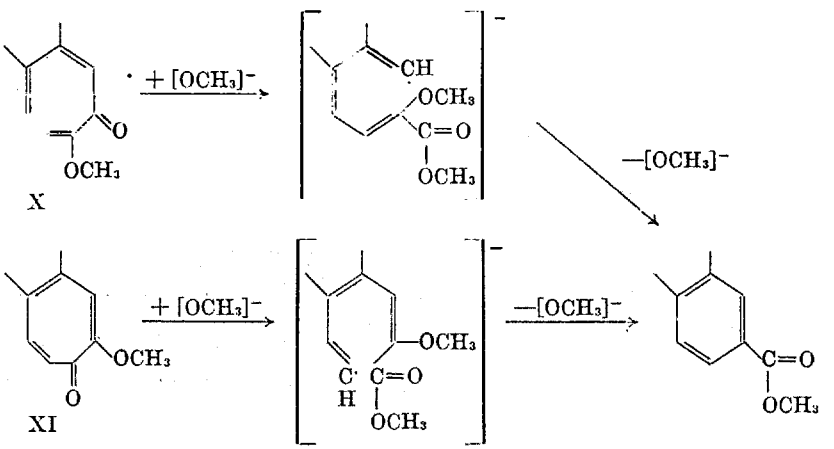




Die gleiche Reaktion zeigt das von J. W. Cook synthetisierte 3,4 Benztropolon[20]):



Unter Zugrundelegung der Formel (IX) läßt sich nun in analoger Weise die Umlagerungsreaktion des Colchicins deuten. Zur Erklärung der Bildung des Allocolchicins muß hingegen noch eine Umstellung der Substituenten am Ring IX vorgenommen werden (X, XI). Die Reaktion kann dann als eine Art von Benzilsäure-Umlagerung formuliert werden:



[18]) Harworth, Moore, Pauson, Soc. 1948, 1045; Barltrop und Nicholson, ebenda 1948, 116.

[19]) Erdtmann u. Gripenberg, Nature 161, 719 (1948).

[20]) Nature 163, 410 (1949).

Das Reaktionsschema zeigt, daß man von zwei Formulierungen ausgehen kann, um zu dem gleichen Ester zu gelangen. Diese Feststellung entspricht durchaus den experimentellen Ergebnissen, da die Formeln X und XI als Strukturformeln des Colchicins und des Isocolchicins angesehen werden können. Isocolchicin bildet aber nach den Versuchen von Santavy das gleiche Umlagerungsprodukt wie Colchicin[3]).

Auf Grund der Umlagerungsreaktion des Colchicins und der näheren Kenntnis des Umlagerungsproduktes ist also zunächst anzunehmen, daß die Formulierung des Ringes C nach Windaus (VII) nicht den wirklichen strukturellen Verhältnissen entspricht. Hingegen läßt die modifizierte Strukturformel von Dewar (X u. XI) eine Deutung dieser Reaktion durchaus zu. Um aber eine endgültige Entscheidung für diese Formulierung treffen zu können, ist es notwendig, weiteres experimentelles Material zu sammeln.

Zu einer Klärung der strukturellen Verhältnisse im Ring B des Colchicins lassen sich das Allocolchicin und seine Derivate infolge ihres guten Kristallisationsvermögens vorteilhaft verwenden. Die zur Lösung dieser Frage bisher dargestellten Verbindungen sollen Erwähnung finden, wenn ein Abschluß dieser Arbeiten erreicht ist.

Herrn Prof. Dr. Lettré möchte ich für die Ermöglichung dieser Arbeit und für das fördernde Interesse, das er mir dabei stets entgegenbrachte, herzlichst danken.

Beschreibung der Versuche[21])

Allocolchicin

0,5 g Colchicin (aus Essigester umkristallisiert) und eine Lösung von 0,05 g Natrium in 3 ccm Methanol wurden zusammen bei sorgfältigem Ausschluß von Feuchtigkeit auf dem Wasserbade zum Sieden erhitzt. Das Colchicin löste sich bald unter Orangefärbung. Nach 30 Minuten schied sich der weitaus größte Teil des Umlagerungsproduktes in farblosen Kristallen aus. Das Erwärmen wurde abgebrochen, der Niederschlag abgesaugt und mit wenig kaltem Methanol nachgewaschen: 0,42 g mit dem Schmp. 246°. Aus dem Filtrat konnten durch Eingießen in Eiswasser noch weitere 50 mg isoliert werden. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol oder Benzol war das Produkt rein und besaß den Schmp. 248° [22]).

$C_{22}H_{25}O_6N$ (399,2) Ber. C 66,13 H 6,31 N 3,51
Gef. » 66,22 » 6,32 » 3,65

[21]) Alle Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

[22]) Nach Santavy besitzt der Methylester (Allocolchicin) den korr. Schmp. 261—262°, die Säure (Allocolchicein) 262—266°.

Bei Verwendung des handelsüblichen Colchicins blieb die Ausscheidung des Umlagerungsproduktes während des Erwärmens meist aus. Die Reaktion war aber nach 30 Minuten beendet. Die Reaktionslösung wurde zur Fällung des Allocolchicins in Eiswasser gegossen. Die Ausbeute war geringer.

Eine ebenfalls quantitative Ausbeute an Allocolchicin wurde durch achttägiges Kochen einer Lösung erreicht, die aus 5 g reinem Colchicin und 0,01 g Natrium in 30 ccm Methanol bestand.

War das Methanol auch nur in geringem Maße wasserhaltig, so wurde neben Allocolchicin auch die Säure erhalten (Allocolchicein). Das Reaktionsgemisch wurde dann in Eiswasser gegossen, das dabei gefällte Allocolchicin abgesaugt und das Filtrat zur Isolierung des Allocolchiceins mit verd. Schwefelsäure angesäuert.

Die Darstellung des Allocolchicins durch Veresterung der Säure verlief am besten mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung. Die Veresterung mit Methanol und conc. Schwefelsäure wurde folgendermaßen durchgeführt:

3,7 g Allocolchicein wurden in 30 ccm abs. Methanol gelöst und mit 1 ccm conc. Schwefelsäure versetzt, darauf 2 Stunden auf dem Wasserbade am Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde danach mit Wasser verdünnt, der Niederschlag wie oben gereinigt. Ausbeute: 3,5 g, Schmp. 248°.

Allocolchicein

5 g Colchicin wurden in 40 ccm einer 10proc. Natriumlösung in gewöhnlichem Methanol eine Stunde auf dem Wasserbade am Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wurde darauf mit 50 ccm Wasser verdünnt und mit verd. Schwefelsäure angesäuert. Der getrocknete Niederschlag wurde in 50 ccm Chloroform eine Stunde am Rückfluß ausgekocht und nach längerem Stehen abgesaugt: 4,5 g mit Schmp. 245—250°. Aus Methanol und wenig Wasser umkristallisiert, wurden 4 g des Produktes mit dem Schmp. 254—255° erhalten. Das Allocolchicein hält Lösungsmittel sehr fest und muß, um es ganz rein zu erhalten, im Hochvakuum sublimiert werden (vgl. Anm. 3). Durch zweistündiges Kochen einer Lösung von 0,2 g Colchicin in 5 ccm einer 10proc. methylalkoholischen Kalilauge wurden 0,12 g der gleichen Säure erhalten.

Äthylester des Allocolchiceins. Verwendet wurden 1,5 g reines Colchicin in einer Auflösung von 0,1 g Natrium in 40 ccm abs. Äthylalkohol. Nach zweistündigem Kochen am Rückfluß wurde die Reaktionslösung in 150 ccm Eiswasser gegossen, der Niederschlag nach dem Absetzen abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Umkristallisiert wurde aus wäßrigem Alkohol. Ausbeute 1,2 g, Schmp. 216°.

Das Produkt läßt sich auch aus Benzol-Petroläther umkristallisieren. Bei der Behandlung von 1,5 g Allocolchicin in der voranstehenden Weise entstand in nahezu der gleichen Ausbeute durch Umesterung der gleiche Äthylester vom Schmp. 216°.

Das gleiche Produkt wurde bei der Veresterung des Allocolchiceins mit überschüssiger ätherischer Diazoäthanlösung erhalten.

n-Propylester. 0,2 g Colchicin wurden mit 2 ccm einer wasserfreien 3proc. Natriumpropylatlösung in n-Propylalkohol versetzt und bei Zimmertemperatur 6 Stunden lang stehengelassen. Die Lösung wurde dann in 100 ccm Wasser ge-

gossen, der Niederschlag nach einigem Stehen in der Kälte abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Umkristallisiert wurde aus wäßrigem Methanol oder aus Benzol-Petroläther. Ausbeute 0,17 g, Schmp. 192°.

Die Substanz war mit dem durch Umesterung des Allocolchicins und dem durch Veresterung des Allocolchiccins erhaltenen Produkt identisch.

Zur Umesterung wurden 0,2 g Allocolchicin mit 2 ccm einer 3proc. Natriumpropylatlösung in abs. Propylalkohol versetzt. Das Allocolchicin ging im Verlaufe von 6 Stunden bei Zimmertemperatur in Lösung. Es wurde dann mit stark verd. Schwefelsäure gefällt und das Reaktionsgemisch mit Benzol ausgeschüttelt. Die über Natriumsulfat getrocknete Benzolschicht wurde weitgehend eingedampft und mit Petroläther versetzt. Nach einigem Stehen konnten 0,14 g des Reaktionsproduktes mit dem Schmp. 190° isoliert werden. Aus wäßrigem Methanol umkristallisiert: 0,11 g vom Schmp. 192°.

Die Veresterung von 0,2 g Allocolchicein mit 5 ccm abs. n-Propylalkohol und 0,2 ccm conc. Schwefelsäure ergab nach 3stündigem Erhitzen auf dem Wasserbade 0,1 g Propylester mit dem gleichen Schmp. von 192°.

Die Verseifung der so erhaltenen Methyl-, Äthyl- und Propyl-ester, die mit alkoholischer Kalilauge leicht durchgeführt werden kann, führte in allen Fällen zu der gleichen Carbonsäure mit dem Schmp. 254—255° (Allocolchicein).

Abbau zur Trimellithsäure

(Ausgeführt von Dr. J. Ch. Salfeld)[10])

1,8 g Allocolchicin wurden mit 20 ccm einer HBr-Lösung in Eisessig (D = 1,42) auf dem Wasserbade 2 Stunden lang erhitzt, dann mit Wasser verdünnt und mehrere Male auf dem Wasserbade eingedampft. Der Rückstand wurde mit verd. Natronlauge aufgenommen, filtriert und die rot-braune Lösung mit verd. Schwefelsäure angesäuert. Die ölige Ausscheidung wurde bald zu einer spröden Masse und dann abfiltriert. Die dabei erhaltenen 1,2 g wurden 3 Stunden lang in einer Lösung von 6 g Kaliumpermanganat, 160 ccm Wasser und 5 ccm 2n-Natronlauge gekocht, darauf mit Schwefelsäure angesäuert, um die Oxalsäure zu zerstören. Weiterhin wurde bis zur Aufhellung der Lösung Schwefeldioxyd eingeleitet. Die Reaktionslösung wurde dann mit Natriumsulfat gesättigt, ausgeäthert, die ätherische Schicht über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Anschließend wurde der Rückstand bei 200° und 12 mm sublimiert, wobei 120 mg eines Produktes erhalten wurden, das nach dem Umkristallisieren aus Äther-Benzol bei 157—158° schmolz. Nach nochmaliger Sublimation i. V. erhöhte sich der Schmp. auf 163°. Ein Mischschmp. dieses Produktes mit Trimellithsäureanhydrid (dargestellt durch Kaliumpermanganat-Oxydation von Pseudocumol mit anschließender Sublimation) ergab keine Depression. Nach der Behandlung mit heißem Wasser wurde Trimellithsäure erhalten, die bei 200° zu sintern begann und bei schnellem Erhitzen im Kupferblock bei 217—220° schmolz.

Das gleiche Produkt wurde nach einer Methode erhalten, die schon von Windaus bei der Oxydation des N-Acetyl-jod-colchinol-methyläthers zur Jod-methoxy-phthalsäure angewandt worden ist[23]):

[23]) Sitzungsbericht Heidelberg. Akad. d. Wiss. math.-nat. Kl. Abt. A. 16. Abh. 1919.

2,6 g Allocolchicin wurden in 20 ccm Eisessig gelöst und mit 20 ccm 12proc. Salpetersäure 20 Minuten auf dem Wasserbade erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde darauf in eine alkalische Kaliumpermanganatlösung gegossen und unter Zusatz kleiner Mengen Natronlauge und Permanganatlösung so lange auf dem Wasserbade erhitzt, bis die violette Farbe 10 Minuten lang bestehen blieb. Zur Entfernung der Oxalsäure wurde dann langsam mit verd. Schwefelsäure angesäuert, wieder alkalisch gemacht, filtriert und eingeengt. Nach dem Ansäuern mit verd. Schwefelsäure wurde die Lösung mehrere Male ausgeäthert, und die über Natriumsulfat getrocknete ätherische Lösung zur Trockne eingedampft. Es wurden 400 mg einer Substanz isoliert, deren Schmp. unscharf über 200° lag. Das Produkt wurde i. V. sublimiert und aus Äther-Petroläther umkristallisiert. 250 mg mit dem Schmp. 162—163°: Trimellithsäureanhydrid.

$C_9H_4O_5$ (192) Ber. C 56,25 H 2,08
Gef. » 56,35 » 2,36

Abbau zum N-Acetyl-colchinol

1 g Allocolchicein wurde in 10 ccm conc. Schwefelsäure gelöst und mit 50 ccm Chloroform überschichtet. Das Gemisch wurde auf 40—45° erwärmt und mechanisch gerührt. Dazu wurden in kleinen Portionen 0,8 g Natriumazid zugegeben. Es trat sofort eine lebhafte Gasentwicklung ein. Bis zur neuen Zugabe von Natriumazid wurde jedesmal das Aufhören der Gasentwicklung abgewartet. Das Gemisch wurde dann in Eiswasser gegossen, alkalisch gemacht und gründlich mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es hinterblieben 0,3 g einer bräunlichen festen Substanz. Das basische Produkt wurde über das Sulfat gereinigt, das in verd. Schwefelsäure schwer löslich ist und bei 183—184° schmilzt.

Das Sulfat wurde dann in wenig Wasser gelöst, die Base mit verd. Natronlauge gefällt und aus wenig Methanol und viel Wasser umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 255—256°. Ausbeute 0,2 g.

$C_{20}H_{24}O_4N_2$ (356,2) Ber. C 67,38 H 6,79 N 7,86
Gef. » 67,79 » 7,02 » 7,87

Benzoyl-Derivat. Schmp. 287°. Umkristallisiert aus wäßrigem Alkohol.

$C_{27}H_{28}O_5N_2$ (460,2) Ber. C 70,40 H 6,13 N 6,08
Gef. » 70,21 » 6,68 » 6,48

0,3 g des Amins wurden in 4 ccm Wasser und 1 ccm conc. Salzsäure gelöst und bei 0° mit einer Lösung von 0,06 g Natriumnitrit in wenig Wasser versetzt. Die tiefrote Lösung wurde dann eine Stunde lang auf dem Wasserbade erwärmt, wobei sich ein rötliches harziges Produkt abschied, das mit viel Wasser ausgekocht wurde. Aus dem wäßrigen filtrierten Extrakt schieden sich nach längerem Stehen in der Kälte Kristallnadeln aus, die nach dem Umkristallisieren aus verd. Alkohol bei 150° unter Gasentwicklung schmolzen und mit dem nach Windaus dargestellten N-Acetyl-colchinol[11]) keine Depression gaben. Ausbeute 0,1 g.

Das mit Dimethylsulfat methylierte Produkt erwies sich ebenfalls als identisch mit dem N-Acetyl-colchinol-methyläther von Windaus[23]). Schmp. 199°.

$C_{21}H_{25}O_5N$ (371,2) Ber. N 3,77 Gef. N 3,80

Die Bedeutung von Kern-Methylgruppen in einigen chemotherapeutisch wirksamen Verbindungen der 4-Aminochinolin-Reihe*)

Von *Heinrich Jensch*

(Aus dem Pharmazeutisch-Wissenschaftlichen Laboratorium der Farbwerke Höchst, Frankfurt a. M. - Höchst)

(Eingelaufen am 5. November 1949)

Der Einfluß geringfügiger Änderungen des molekularen Aufbaues einer Substanz auf deren feinere physikalische Eigenschaften macht sich oft in überraschendem Ausmaß in ihren physiologischen Wirkungen bemerkbar. Es ist daher bei der Arzneimittelsynthese meistens notwendig, auch ganz nahe chemische Verwandte auf ihre Wirksamkeit zu prüfen. Schon die Einführung einer Kern-Methylgruppe, die doch den rein chemischen Charakter einer Verbindung kaum ändert, hat in manchen Fällen einen bedeutenden Einfluß auf die Wirksamkeit einer Substanz, sei es im Sinne einer Verstärkung oder Abschwächung. So wird nach Magidsson[1]) die Malariawirkung von 4-Diäthylaminoalkylamino-6-methoxy-chinolinen durch Einführung einer Methylgruppe in die 2-Stellung aufgehoben, während das Germanin das bekannteste Beispiel für den wirkungsverstärkenden Einfluß einer Kern-Methylgruppe ist. Es war daher auch vom praktischen Standpunkt die Beantwortung der Frage von Interesse, ob in den chemotherapeutisch wirksamen Verbindungen der 4-Aminochinaldin-Reihe[2]), der außer dem Gewebsdesinficiens Surfen das Trypanosomen-Mittel Congasin[3]) sowie das Mittel gegen die Chagaskrankheit, 7602[4]), angehören, den Methylgruppen der beiden Chinolinringe ebenfalls eine Bedeutung zukommt. Eine erhebliche Abhängigkeit der Trypanosomen-Wirkung in dieser Reihe von geringen strukturellen Änderungen ganz allgemein hatte sich schon früher gezeigt; beson-

*) Vorliegende Abhandlung, deren experimenteller Teil 1942 ausgeführt wurde, war 1945 zur Veröffentlichung vorgesehen, die jedoch aus zeitbedingten Gründen unterblieb. Ihre jetzige Veröffentlichung erfolgt insbesondere, nachdem eine Arbeit im J. chem. Soc. 1948, S. 2023 erschienen ist, worin über Ergebnisse der Nitrierung des 4-Aminochinolins berichtet wird, die teilweise von den hier mitgeteilten abweichen.

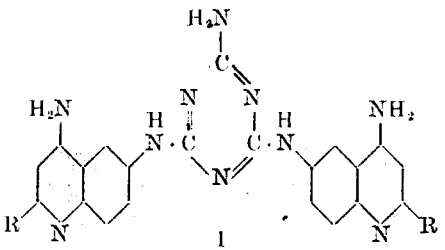
[1]) C 1938 I, 3774.

[2]) Angew. Chemie 50, 891 (1937).

[3]) Medizin und Chemie, Band IV, 138.

[4]) Deutsche Troponmed. Ztschr. 45, 577 (1941).

ders die Wirkung gegen Trypanosoma Cruzi, den Erreger der Chagaskrankheit, war an sehr scharf begrenzten molekularen Aufbau gebunden[5]). Wie z. B. die Formel des Congasins (I, R = CH_3)



I

erkennen läßt, liegt den hierhergehörigen Verbindungen das 4,6-Diamino-chinaldin zugrunde. Wollte man etwas über die Bedeutung der 2-Methylgruppen erfahren, so trat die chemische Aufgabe heran, das 4,6-Diaminochinolin zugänglich zu machen. Dieses war zu Beginn der Arbeiten in dieser Reihe bereits in geringer Menge hergestellt worden als eine starke Base vom Schmp. 214°, die in ihren charakteristischen Eigenschaften völlig dem homologen 4,6-Diaminochinaldin gleicht[6]).

Die Darstellung erfolgte durch Reduktion des 4-Amino-6-nitrochinolins, das Tschitschibabin bei der Nitrierung des 4-Aminochinolins über das dabei als Zwischenprodukt entstehende 4-Nitraminochinolin erhalten hatte[7]). Die Stellung der Nitrogruppe im Kern hatte er durch Abbau zur 5-Nitroanthranilsäure festgelegt. Sollte dieser Weg zur Darstellung des 4,6-Diaminochinolins in etwas größerem Maßstab nutzbar gemacht werden, so war eine nähere Untersuchung der Nitrierung des 4-Aminochinolins erforderlich, die Tschitschibabin nur mit sehr geringer Substanzmenge ausgeführt hatte und die nach einer älteren Arbeit von Claus und Frobenius keine ganz glatt verlaufende Reaktion darstellt[8]). Sie ergab, daß die Nitrierung nicht einheitlich verläuft. Aus dem nach der Tschitschibabinschen Arbeitsweise erhaltenen rohen Nitrierungsprodukt konnten durch Trennung auf Grund ihrer verschieden starken basischen Eigenschaften drei Anteile isoliert werden, die nach weiterer Reinigung durch Umkristallisieren drei chemisch reine Nitrokörper lieferten, einen blaßgelben vom Schmp. 253° (a), einen blaßgelben vom Schmp. 282° (b) und einen ziegelroten vom Schmp. 308° (c). (a) und (c) sind Mono-nitroderivate, (b) ist ein Di-nitroderivat des 4-Aminochinolins. Nur (c) löst sich in kalter verd. Essigsäure; die beiden anderen lösen sich nur in verd. Salzsäure, der Dinitrokörper (b) erst in stärkerer Säure in der Siedehitze, der Mononitrokörper (a) schon in schwacher Säure in gelinder Wärme. Alle drei bilden in der Kälte in überschüssiger 2n-Salzsäure schwer lösliche Hydrochloride. In sehr viel kochender verd. Natronlauge

[5]) Neuerdings auch von anderer Seite bestätigt, siehe Am. Soc. 70 (1948), S. 4065.

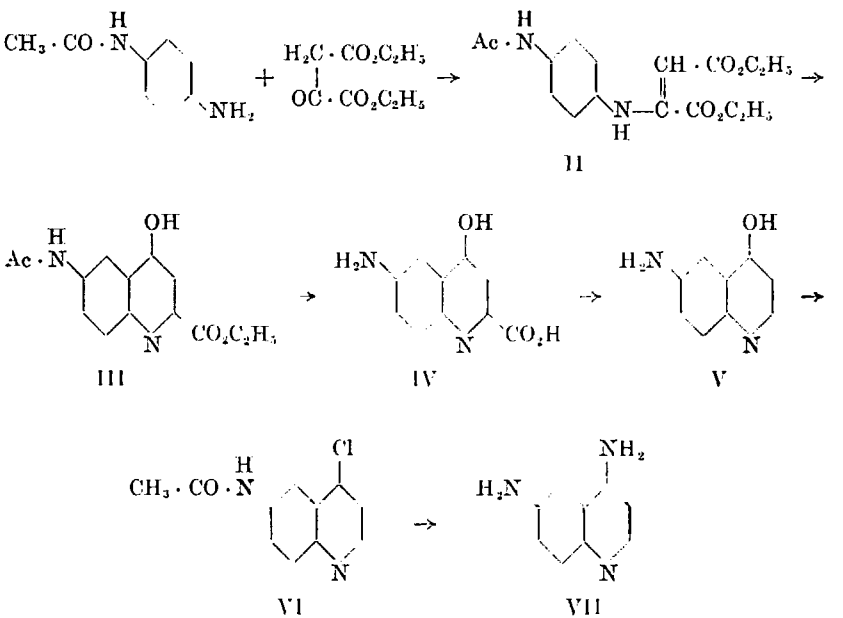
[6]) DRP 591 480 (C 1934 I, 2160).

[7]) B 58, 803 (1925).

[8]) J. pr. Ch. [2] 56, 201 (1897).

lösen sich (a) und (b) mit rotgelber Farbe, während (c) darin unlöslich ist. Wahrscheinlich ist (a) das 3-Nitro-4-amino-chinolin, da das 3-Nitro-4-amino-6-acetamino-chinaldin[9]) auch sehr schwach saure Eigenschaften zeigt. Von der Dinitroverbindung (b) läßt sich nur aussagen, daß sie nicht identisch ist mit der von Claus beschriebenen Dinitroverbindung, die Tschitschibabin für das 6-Nitro-4-nitramino-chinolin hält; sie ist zweifellos ein echtes Dinitro-4-amino-chinolin, wahrscheinlich das 3,6-Derivat. Dagegen stellt (c) sicher das reine 6-Nitro-4-amino-chinolin dar, da sie bei der Reduktion glatt die Base vom Schmp. 214° liefert, die, wie sich aus der folgenden Synthese ergibt, das 4,6-Diaminochinolin ist. Das von Tschitschibabin beschriebene 6-Nitro-4-amino-chinolin vom Schmp. 272° war wahrscheinlich durch das 3-Nitro-Isomere verunreinigt.

Da das 6-Nitro-4-aminochinolin in reinem Zustand nur in mäßiger Ausbeute zu erhalten war, wurde für die Darstellung des 4,6-Diaminochinolins ein anderer Weg gesucht. Er fand sich in einer Reaktionsfolge, die durch das folgende Schema wiedergegeben wird:

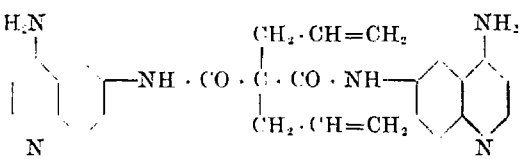


Die Reaktionen waren in kleinem Maßstab bis zu Stufe V von Kermack und Weatherhead[10]) bereits durchgeführt worden. Obwohl der Weg recht lang erscheint, erwies er sich doch nach Überwindung

[9]) DRP 613 065 (C 1935 II, 2698).

[10]) Soc. 1940, 1167.

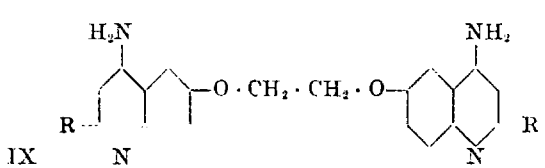
einiger Schwierigkeiten als brauchbar. Es wurde gefunden, daß zur Darstellung der Schiffschen Base II nicht die Verwendung des freien Oxalessigesters erforderlich ist, sondern daß man das technische Natriumsalz auf die wäßrige Lösung des salzsauren p-Amino-acetanilids bei etwa 40—50° einwirken lassen kann. Diese Arbeitsweise vereinfacht ganz allgemein die Darstellung der Kynurensäure und ihrer Derivate sehr wesentlich. Eine weitere Schwierigkeit bildete die Stufe V. Das 4-Oxy-6-aminochinolin wird in der erwähnten englischen Arbeit als ein nicht kristallisierendes Öl beschrieben, was in Anbetracht des über 300° liegenden Schmelzpunktes des entsprechenden Chinaldins[6]) sehr merkwürdig erschien. Die Verbindung wurde im Gegensatz zu dieser Angabe in fester, krystallisierter Form erhalten (Schmp. 244°). Dank der Schwerlöslichkeit in verd. Salzsäure und guten Kristallisierbarkeit des salzsauren Salzes ihres N-Acetyl-Derivates ergab sich eine einfache Aufarbeitung der rohen Decarboxylierungs-Schmelze, ohne daß die verlustreiche Isolierung von V notwendig war. Die weiteren Umsetzungen geschahen in der aus der Chinaldin-Reihe bekannten Weise[6]). Das so erhaltene 4,6-Diaminochinolin erwies sich als identisch mit der aus dem Nitro-aminochinolin vom Schmp. 308° erhaltenen Base. Aus ihr wurden nun die dem Congasin (I, R = CH_3) und dem Chagas-Präparat 7602 entsprechenden Verbindungen I, R = H und VIII dargestellt.



VIII

Beide unterscheiden sich in ihren gröberen Eigenschaften kaum von den Homologen.

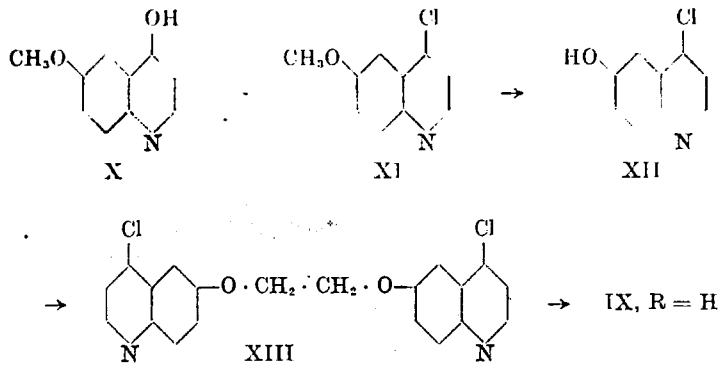
In DRP 692 694[11]) sind den erwähnten Verbindungen sehr nahestehende Doppeläther der 4-Aminochinolin-Reihe beschrieben, die sich durch ihre Wirkung gegen Trypanosomen und Babesia canis auszeichnen. Auch hier wurde die Wirksamkeit des Glykoläthers (IX, R = CH_3)



IX

[11]) C 1940 II, 1474.

mit der entsprechenden methylfreien Verbindung (IX, R = H) verglichen, die auf folgendem Wege dargestellt wurde:



X wurde durch Decarboxylierung der 6-Methoxy-kynurensäure erhalten, die ihrerseits auf Grund der oben angegebenen vereinfachten Arbeitsweise sehr bequem aus Na-oxalessigester und salzsaurem p-Anisidin zugänglich ist. Auch die übrigen Reaktionen verlaufen mit guten Ausbeuten. Das 4-Chlor-6-methoxy-chinolin (XI) war bisher nur schwer zugänglich[1]).

Da es bei der Beantwortung der Frage nach der Bedeutung von Kern-Methylgruppen in diesem Zusammenhang von Interesse war, auch etwas über den Einfluß einer zusätzlichen CH_3-Gruppe im Chinaldinkern zu erfahren, wurde noch das höhere Homologe des Congasins (I, je 2 CH_3 in 2,3-Stellung) synthetisiert. Das der Verbindung zugrunde liegende 2,3-Dimethyl-4,6-diaminochinolin (XIV) wurde in der üblichen Weise aus p-Amino-acetanilid und Methylacetessigester hergestellt. Der Ringschluß in Chlornaphthalin zu dem 2,3-Dimethyl-4-oxy-6-acetaminochinolin (XV) gelang nur mit bescheidener Ausbeute, da sich in der Hauptsache p,p'-Acetamino-diphenylharnstoff bildete.

Die Überführung der Oxyverbindung in XIV erfolgte nach der Arbeitsweise des DRP 708 116[12]), wobei als Zwischenprodukt das 2,3-Dimethyl-4-methoxy-6-acetaminochinolin (XVI) erhalten wurde. XIV lieferte dann die gesuchte Verbindung, deren Trihydrochlorid sich genau wie das Congasin verhält.

Die Verbindungen I, R = H, VIII, IX, R = H und Homocongasin wurden im Höchster Chemotherapeutischen Laboratorium von R. Fußgänger geprüft. Die Resultate, soweit sie hier von Interesse sind, ergeben sich aus der Tabelle.

[12]) C 1942 II, 2088.

Substanz	Congolense	Cruzi	Nagana	Babesia
1. Congasin (I, R=CH_3)	Dos. cur. 10mg subc. pro kg Meerschweinch.	—	—	—
2. 7602	—	Dos. cur. bei der Maus 1 mg subc.	—	—
3. IX, R=CH_3	—	—	Dos. cur. bei der Maus 4 mg subc.	Dos. cur. pro kg Hund 10 mg i.v.
4. I, R=H	Dos. cur. pro kg Meerschweinch. 40 mg subc.	—	—	—
5. Homocongasin	Rez. Dos. pro kg Meerschweinch. 2—40 mg	—	—	—
6. VIII (entspr. 7602, H statt CH_3)	—	4—10 mg sbc. bei der Maus nur Abschwächung d. Infektion	—	—
7. IX (R=H)	—	—	unwirksam	unwirksam

Das Ergebnis ist ganz eindeutig: Alle drei Verbindungen (4,6,7) sind wesentlich schlechter wirksam als die entsprechenden Chinaldin-Verbindungen (1—3). Der Methylgruppe in der 2-Stellung des Chinolinrings kommt ein entscheidender Einfluß auf die Wirksamkeit im Sinne einer Verstärkung zu. Diese Wirkung wird durch Einführung einer weiteren Methylgruppe in die 3-Stellung (Präp. 5) wieder abgeschwächt.

Experimenteller Teil

Nitrierung des 4-Aminochinolins

1. Eine Lösung von 55,6 g 4-Aminochinolin in 560 ccm conc. Schwefelsäure wurde bei —15 bis —5° mit 27 ccm Salpetersäure (1,4) tropfenweise unter Rühren versetzt. Nach 3stündigem Stehen bei etwa 0° löste sich eine Probe in Wasser. Es wurde nun auf Eis gegossen und unter guter Kühlung mit Ammoniak schwach alkalisch gemacht, die gefällte Base abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen 61 g. Das rohe Nitrierungsprodukt wurde mit viel überschüssiger $^2/_3$n-Essigsäure in der Kugelmühle behandelt, der Rückstand (A) abgesaugt und aus dem Filtrat mit Ammoniak das *4-Amino-6-nitrochinolin* gefällt (etwa 15 g). Aus sehr viel Alkohol ziegelrotes Pulver. Schmp. 308° (Zers.).

$C_9H_7O_2N_3$ (189) Ber. C 57,1 H 3,7 N 22,2
Gef. » 57,3 » 3,8 » 22,3

2. A wurde in viel heißer 2n-Salzsäure gelöst. Beim Kühlen in Eis kristallisierte ein Salz aus (B), das nach Überführung in die Base mit Sodalösung und wiederholtem Umkristallisieren aus Pyridin bei 282° schmolz. *Dinitro-aminochinolin.*

$C_9H_6O_4N_4$ (234) Ber. C 46,2 H 2,6 N 23,9
Gef. » 46,9 » 3,0 » 23,8

3. Die Mutterlauge von B wurde mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht und die gefällte Base durch Behandeln mit verd. Essigsäure von noch anwesendem 6-Nitro-4-amino-chinolin befreit. Der wieder in die Base verwandelte ungelöste Anteil schied beim Umkristallisieren aus viel Alkohol zunächst noch geringe Mengen des Dinitro-aminochinolins aus, während die eingeengte Mutterlauge beim Verdünnen mit Wasser eine weitere Kristallisation lieferte, die nach wiederholtem Umkristallisieren aus Alkohol bei 253° schmolz.

$C_9H_7O_2N_3$ (189) Ber. C 57,1 H 3,7 N 22,2
Gef. » 57,4 » 3,9 » 22,4

Die Anwesenheit einer sehr geringen Menge dieser Nitroverbindung drückte den Schmp. des 6-Nitro-4-aminochinolins auf 275° herab.

Darstellung des 4,6-Diaminochinolins (VII)

1. 5 g 6-Nitro-4-aminochinolin werden in 50 ccm Wasser, dem 15 ccm 2n-Salzsäure zugesetzt wurden, mit 5 g Eisenpulver in der Wärme reduziert, darnach wird heiß abgesaugt, das Filtrat ammoniakalisch gemacht, nach Erkalten wieder filtriert und das Filtrat mit conc. Natronlauge versetzt. Die ausgeschiedene Base, aus Wasser umkristallisiert, schmilzt bei 214°.

$C_9H_9N_3$ (159) Ber. N 26,4 Gef. N 26,3

2. 162 g techn. p-Aminoacetanilid, gelöst in 800 ccm Wasser und 500 ccm 2n-Salzsäure, werden unter Rühren bei 40—50° allmählich mit 216 g techn. Na-Oxalessigester versetzt. Unter langsamem Abkühlen wird weiter gerührt, bis sich die ölige Ausscheidung in einen gelben Niederschlag verwandelt hat, der abgesaugt, mit Wasser gewaschen und i. V. über Schwefelsäure getrocknet wird. Darnach wird die Schiffsche Base (II), 226 g, bei 240° unter Rühren in 680 ccm Chlornaphthalin eingetragen und die Temperatur etwa 10 Minuten gehalten. Nach Abkühlung werden 400 ccm Methanol hinzugefügt. Das ausgeschiedene III wird abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Ausbeute 140 g.

Durch 1stündiges Kochen mit überschüssigem Phosphoroxychlorid entsteht daraus in guter Ausbeute *2-Carbäthoxy-6-acetamino-4-chlorchinolin*, aus Alkohol/Chloroform Schmp. 231°.

$C_{14}H_{13}O_3N_2Cl$ (292,5) Ber. N 9,6 Gef. N 9,7

Die Verseifung von III erfolgte nach den Angaben der englischen Autoren[10]). Aus 126 g III wurden 80 g IV erhalten.

80 g IV werden in 800 ccm frisch dest. Chinolin mit 20 g Kupferpulver 5 Stunden mit kurzem Luftkühler so zum Sieden erhitzt, daß das in der Säure enthaltene Kristallwasser allmählich entweicht. Die dunkelbraune Lösung wird vom Kupfer abgesaugt und das Chinolin i. V. fast vollständig abdestilliert. Der fest werdende Rückstand V kann durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Alkohol/Benzol in langen feinen, blaßgelblichen Nadeln erhalten werden. Schmp. 244°. Leicht lös-

lich in warmem, mäßig in kaltem Wasser, verd. alkoholische Lösungen fluoreszieren violettstichig blau wie das entsprechende Chinaldinderivat.

$C_9H_8ON_2$ (160) Ber. C 67,5 H 5,0 N 17,5
Gef. » 66,9 » 5,3 » 17,5

Die verlustreiche Reinigung von V kann jedoch umgangen werden: Der rohe Rückstand der Chinolinschmelze wird nach dem Verdünnen mit Eisessig etwa ½ Stunde unter Zugabe von 25 g Essigsäureanhydrid im Wasserbad erwärmt und die entstandene Lösung mit 250 ccm 2n-Salzsäure versetzt. Es kristallisiert das Hydrochlorid der N-Acetylverbindung von V aus, das mit verd. Salzsäure gewaschen wird. Menge 85 g. Durch Lösen in verd. Natronlauge und Fällen mit Essigsäure erhält man die Base in einer Menge von 61 g. Aus Wasser umkristallisiert Schmp. 284°.

48,5 g dieser Base (bei 120° getr.) werden mit 240 ccm Phosphoroxychlorid 1 Stunde auf 70—80° und dann noch kurze Zeit auf 115° erhitzt. Die Lösung wird darnach unter Rühren in eine Mischung von Eis mit 1200 ccm conc. Ammoniak eingegossen, so daß die Temperatur nicht über 15—20° steigt. Der Niederschlag wird mit heißem Wasser gewaschen. Ausbeute an VI 39 g. Löslich in Chloroform, aus Methanol Schmp. 157°.

39 g VI werden in 140 g Phenol in bekannter Weise bei 185—190° mit trokkenem Ammoniak umgesetzt. Die Schmelze wird nach Erkalten mit Aceton verdünnt, mit alkoholischer Salzsäure angesäuert und das ausgeschiedene salzsaure Salz mit Aceton gewaschen. Zur Abspaltung der Acetylgruppe wird es in 60 ccm Wasser gelöst und nach Zusatz von 120 ccm conc. Salzsäure die Mischung 2 Stunden im Wasserbad erwärmt. Nach Abkühlen wird das ausgeschiedene Dihydrochlorid von VII abgesaugt und mit 20proc. Salzsäure gewaschen (27,6 g). Durch Lösen in Wasser, Zusatz von Ammoniak, Filtration von dadurch ausgeschiedenen geringen Verunreinigungen und Zugabe von conc. Natronlauge erhält man die Base VII, Schmp. 214°. Die Mischung mit der aus Nitro-4-aminochinolin erhaltenen hat den gleichen Schmp. In Methanol viel schwerer löslich als 4,6-Diaminochinaldin.

Darstellung von Di-(4-aminochinolyl-(6))-melamin (I, R = H) und Di-(4-aminochinolyl-6)-diallyl-malonamid (VIII)

1. Eine Lösung von 8 g VII in 120 ccm Wasser wird bei 80—90° unter Rühren mit 2,75 g Amino-dichlor-triazin versetzt, wonach 2—3 Stunden die Temperatur gehalten wird. Nach Zusatz von 25 ccm verd. Salzsäure wird die heiße Lösung durch Filtration durch ein dichtes Filter von geringer Menge einer Gallerte befreit und mit conc. Salzsäure versetzt, das dadurch sich ausscheidende Trihydrochlorid wird mit verd. Salzsäure und Aceton gewaschen. In Wasser beim Erwärmen leicht löslich, Natronlauge fällt die gelblich gefärbte Base, in Methanol leicht löslich. Schmp. 235°. Zers. unter langsamem Aufblähen.

2. Eine Lösung von 9,6 g VII in 55 ccm Eisessig wird unter Rühren mit 6,6 g Diallyl-malonylchlorid versetzt. Beim Erwärmen im Wasserbad bildet sich langsam eine kristalline Ausscheidung, die mit Eisessig und Äther gewaschen wird (10,7 g). Die Lösung in heißem Wasser gibt auf Zusatz von Natronlauge die fein kristalline, farblose Base VIII. Aus viel Alkohol/Wasser Schmp. 286—287° (Zers.). In Methanol leicht löslich.

$C_{27}H_{26}O_2N_6 + 1\frac{1}{2}\ H_2O$ (493) Ber. C 65,7 H 5,9 N 17,0 H_2O 5,5
Gef. » 66,0 » 6,2 » 16,9 » 5,0

Mit Eisessig angesäuerte methanolische Lösung scheidet auf Ätherzusatz das Acetat als farbloses, in Wasser sehr leicht lösliches Pulver (10,3 g) ab.

Darstellung von Glykol-di-(4-aminochinolyl-(6))-äther (IX, R = H)

160 g salzsaures p-Anisidin in 600 ccm Alkohol werden unter Rühren bei 40—50° mit 220 g techn. Na-Oxalessigester versetzt. Nach weiterem Rühren bis zur Abkühlung auf Zimmertemperatur wird vom Chlornatrium abgesaugt und das Filtrat i. V. vom Alkohol befreit. Der dickflüssige Rückstand wird mit 125 ccm Chlornaphthalin verdünnt und die warme Mischung unter Rühren in 325 ccm Chlornaphthalin bei 240—250° einfließen gelassen. Nach weiteren 10 Minuten wird abgekühlt und die Schmelze mit 400 ccm Benzol verdünnt. Der ausgeschiedene Ester (140 g) wird nach dem Waschen mit Benzol durch 2stündiges Kochen mit etwa 1 l 3n-Natronlauge verseift, nach Erkalten wird von geringer Menge einer Ausscheidung abfiltriert und durch Ansäuern des Filtrats mit Salzsäure die 6-Methoxy-kynurensäure als gelblich graues Pulver gefällt. Ausbeute etwa 90 g.

Wird die Säure auf 290—300° erhitzt bis zur Beendigung der CO_2-Entwicklung, so hinterbleibt X nach dem Erkalten als harte Kristallmasse. Aus Wasser Schmp. 235°.

70 g X (Rohprodukt) werden mit 100 ccm Phosphoroxychlorid etwa ½ Stunde im Ölbad bis zum schwachen Sieden erhitzt, die Lösung wird auf Eis gegossen, darnach filtriert, mit Natronlauge abgestumpft und mit Pottasche alkalisch gemacht, das ausgeschiedene XI in Äther aufgenommen und dieser nach dem Trocknen mit Chlorcalcium abdestilliert. Der Rückstand erstarrt zu einer grauen Kristallmasse. Ausbeute 55 g.

55 g XI werden mit 280 ccm 48proc. HBr im Ölbad so zum Sieden erhitzt, daß im Verlauf von etwa 4 Stunden der größte Teil der Säure abdestilliert. Der sich verfestigende Kolbenrückstand wird in Wasser gelöst, die Lösung mit soviel Natronlauge versetzt, bis der zuerst ausgefallene Niederschlag wieder in Lösung gegangen ist, von geringen Nebenprodukten abfiltriert, das Filtrat salzsauer und dann schwach ammoniakalisch gemacht. Das sich rein ausscheidende XII wird mit Wasser gewaschen. Ausbeute 44 g. Aus Aceton Schmp. 207° (trübe Schmelze).

18 g XII werden in 100 ccm Alkoholatlösung, 2,3 g Natrium enthaltend, mit 9,5 g Äthylenbromid 24 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird die Ausscheidung abgesaugt und mit Alkohol und dann mit Wasser gewaschen. Ausbeute an XIII 11 g. Feines farbloses Pulver, in Chloroform leicht löslich, aus Chloroform/Alkohol Schmp. 189—190°.

11,6 g XIII werden in 40 g Phenol in üblicher Weise mit Ammoniak bei 200° umgesetzt, darnach wird die Schmelze in Natronlauge eingetragen, die ausgeschiedene Base abgesaugt, in heißer verd. Essigsäure unter Zugabe von Tierkohle gelöst, die filtrierte Lösung mit Natronlauge alkalisch gemacht und die gefällte, reine Base IX, R = H mit Wasser gewaschen. Menge 9,2 g. Aus Alkohol Schmp. 285° (Zers.).

$C_{20}H_{18}O_2N_4 + 1\frac{1}{2}\ H_2O$ (373) Ber. C 64,3 H 5,6 N 15,0
Gef. » 64,7 » 5,8 » 14,6

Die Lösung in Methanol und Eisessig scheidet auf Zusatz von Aceton das Acetat aus; farbloses, in Wasser sehr leicht lösliches Pulver (14 g).

Darstellung von Di-(2,3-dimethyl-4-aminochinolyl-(6))-melamin (Homocongasin)

150 g p-Aminoacetanilid und 144 g Methylacetessigester werden unter Zusatz einer Spur Salzsäure 24 Stunden im Wasserbad erhitzt. Die darnach i. V. getrocknete rohe Schiffsche Base (Schmp. der reinen, aus Methanol umkrist.

Base 172—173°) wird unter Rühren bei 240—250° in 660 ccm Chlornaphthalin eingetragen und die Temperatur noch 20 Minuten gehalten. Nach dem Verdünnen mit Benzol wird abgesaugt und mit Benzol gewaschen (145 g). Das Produkt besteht zur Hauptsache aus p,p'-Acetamino-diphenylharnstoff (Schmp. > 300°), dessen Bildung auch bei Anwendung reiner Schiffscher Base stets im Vordergrund stand.

$C_{17}H_{18}O_3N_4$ (326) Ber. C 62,6 H 5,5 N 17,2
Gef. » 62,8 » 5,7 » 17,5

Durch Ausrühren mit n-Salzsäure unter schwachem Erwärmen wird XV herausgelöst und mit Ammoniak gefällt. Durch Lösen in wäßrig-alkohol. Natronlauge und Fällen mit Essigsäure wird es rein erhalten. Schmp. > 305°. Ausbeute 35 g.

32,7 g XV werden mit 20 g Dimethylsulfat in 90 ccm Nitrobenzol unter Rühren auf 150° erhitzt, wobei Lösung erfolgt. Nach Erkalten wird mit Wasser ausgeschüttelt und der wäßrige Auszug unter Rühren bei 70° mit conc. Natronlauge versetzt. Das grauviolette Produkt, das beim Waschen mit Wasser viel Farbstoff abgibt, wird nach dem Trocknen mit Benzol extrahiert. Aus dem Benzolauszug kristallisieren beim Erkalten 10 g XVI. Graues Pulver, Schmp. 178°.

11 g XVI werden mit 2,55 g Chlorammonium und 35 ccm alkohol. Ammoniak 3 Stunden auf 115° erhitzt. Darnach wird zur Trockne verdampft, der Rückstand, das Chlorhydrat des *2,3-Dimethyl-4-amino-6-acetamino-chinolins*, in Wasser aufgenommen und zur Abspaltung der Acetylgruppe nach Zugabe des doppelten Volums conc. Salzsäure mehrere Stunden im Wasserbad erhitzt. Das teilweise ausgeschiedene Dihydrochlorid von XIV wird durch Wasserzusatz in Lösung gebracht, die Lösung ammoniakalisch gemacht, mit Tierkohle erwärmt und aus dem Filtrat mit conc. Natronlauge die Base XIV ausgefällt. Nach dem Lösen in verd. Essigsäure und Wiederausfällen mit Natronlauge ist sie rein. Menge 6,5 g. Aus Alkohol/Wasser lange, feine Nadeln, die bei 100° ihr Kristallwasser verlieren. Schmp. 190—191°. In Wasser schwerer löslich als das 4,6-Diaminochinaldin. Verdünnte, schwach saure Lösungen fluoreszieren grünblau, sehr verdünnte alkoholische Lösungen fluoreszieren blau.

6,15 g XIV werden in 150 ccm Wasser in der Siedehitze unter Rühren mit 1,65 g Amino-dichlor-triazin umgesetzt. Die Aufarbeitung geschieht in der gleichen Weise wie bei der Darstellung von I,R=H. Das Trihydrochlorid des homologen Congasins wird in einer Menge von 5 g erhalten. Seine physikalischen Eigenschaften unterscheiden sich kaum von denen der entsprechenden Verbindungen der Chinolin- und Chinaldin-Reihe.

$C_{35}H_{30}N_9Cl_3 + 3\frac{1}{2}\ H_2O$ (624,5) Ber. Cl 17,0 N 20,2
Gef. » 16,6 » 20,5

Auf Zusatz von Natronlauge zu der kochenden Lösung fällt die Base aus, die nach dem Waschen mit kochendem Wasser und Trocknen ein schwach gelbliches Pulver bildet, nur in sehr viel kochendem Methanol löslich. Schmp. 220° (langsame Zers.).

(Abgeschlossen am 9. März 1950)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg Obb.; für den Anzeigenteil: Anton Burger, Weinheim/Bergstr. — Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstr. Printed in Germany. — Druck: A. Bagel, Graph. Großbetrieb, Düsseldorf.

Aus unserem Antiquariat

BEILSTEIN, FR. K., Handbuch der organischen Chemie. 4. Aufl.

Hauptwerk:		DM
Bd. 1	: Leitsätze für systematische Anordnung. Acyclische Kohlenwasserstoffe, Oxy- und Oxo-Verbindungen. 1918. Olwd.	150.—
Bd. 2	: Acyclische Monocarbonsäuren und Polycarbonsäuren. 1920. Olwd.	140.—
Bd. 3	: Acyclische Oxy-Carbonsäuren und Oxo-Carbonsäuren. 1921. Olwd.	140.—
Bd. 4	: Acyclische Sulfinsäuren und Sulfonsäuren. Acyclische Amine, Hydroxylamine, Hydrazine und weitere Verbindungen mit Stickstoff-Funktionen. Acyclische C-Phosphor-, C-Arsen-, C-Antimon-, C-Wismut-, C-Silicium-Verbindungen und metallorganische Verbindungen. 1922. Olwd.	100.—
Bd. 5	: Cyclische Kohlenwasserstoffe. 1922. Olwd.	120.—
Bd. 6	: Isocyclische Oxy-Verbindungen. 1923. Olwd.	190.—
Bd. 7	: Isocyclische Monooxo-Verbindungen und Polyoxo-Verbindungen. 1925. Olwd.	145.—
Bd. 8	: Isocyclische Oxy-Oxo-Verbindungen. 1925. Olwd.	100.—
Bd. 19	: Heterocyclische Reihe. Verbindngen mit 2 und mehr cyclisch gebundenen Sauerstoffatomen. 1934. Olwd.-Name auf Titelblatt herausgeschnitten.	100.—
Bd. 26	: Heterocyclische Reihe. Verbindungen mit 3 und mehr cyclisch gebundenen Stickstoffatomen. 1937. Olwd.-Name auf Titelblatt herausgeschnitten.	130.—
Bd. 29	: General-Formelregister für die Bände 1—27 des Hauptwerks und ersten Ergänzungswerks. Tl. 1. 1939. Olwd.	220.—
1. Ergänzungswerk:		
Bd. 11/12:	Als Ergänzung des elften und zwölften Bandes des Hauptwerkes. 1933. Olwd.	120.—
Bd. 13/14:	Als Ergänzung des dreizehnten und vierzehnten Bandes des Hauptwerkes. 1933. Olwd.	170.—
Bd. 15/16:	Als Ergänzung des fünfzehnten und sechzehnten Bandes des Hauptwerkes. 1934. Olwd.	130.—
Bd. 20/22:	Als Ergänzung des zwanzigsten bis zweiundzwanzigsten Bandes des Hauptwerkes. Brln. 1935. Oldw.	190.—
Bd. 26/27:	Als Ergänzung des sechsundzwanzigsten und siebenundzwanzigsten Bandes des Hauptwerkes. 1938.	180.—

Zwischenverkauf vorbehalten

VERLAG CHEMIE, GMBH., WEINHEIM BERGSTRASSE
Abtlg. Antiquariat

KARL LOHMANN

Anleitungen zum physiologisch-chemischen Praktikum

1948 · 204 Seiten mit 13 Abbildungen · Halbleinen DM 7.—

„Dies Buch bietet mehr, als sein Titel verrät und leitet nicht nur zur praktischen Ausführung aller wichtigen physiologisch-chemischen Reaktionen an. Wer es durchstudiert, arbeitet sich an Hand der praktischen Aufgaben in anschaulicher Weise in die ganze physiologische Chemie ein."

K. Felix in „Angew. Chem." 62. Jg. 1950, Heft 4.

*

LUDWIG und ADELHEID KOFLER

Mikro-Methoden zur Kennzeichnung organischer Stoffe und Stoffgemische

1945 · 205 Seiten mit 109 Abbildungen und zahlreichen Tabellen
Halbleinen DM 14.—

„Nach Meinung des Referenten sollten die Koflerschen Methoden in allen Organiker-Laboratorien Eingang finden."

Anschütz in „Kolloid-Zeitschr." Bd. 114, Heft 1

„. . . So liegt, im ganzen geschen, ein Werk vor uns, das für den analytischen Chemiker von unschätzbarem Wert ist. Die Vff. haben auf ihrem Sondergebiet Pionierarbeit in gediegenster Form geleistet, wofür ihnen die Fachwelt zu größtem Dank verpflichtet ist . . . "

Tschirch in „Dtsch. Chem.-Zeitschr.", 2. Jg. 1950, Heft 1/2

*

FRITZ MIETZSCH

Therapeutisch verwendbare Sulfonamid- und Sulfon-Verbindungen

Beiheft Nr. 54 zu „Angewandte Chemie" und „Chemie-Ingenieur-Technik"
1945 · 19 Seiten mit 16 Tabellen · Kart. DM 3.20

Selten hat wohl ein pharmazeutisches Teilgebiet soviel wissenschaftliches und wirtschaftliches Interesse erregt, wie das der therapeutisch verwendbaren Sulfon(amid)-Verbindungen. Infolgedessen haben chemische Laboratorien in der ganzen Welt sich mit den Sulfonamiden beschäftigt und dabei ihre Spezialerfahrungen zu seiner Abwandlung angewendet. Die vorliegende Abhandlung gibt einen Querschnitt durch die Ergebnisse dieser Forschungen.

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

ARCHIV DER PHARMAZIE

UND BERICHTE

DER DEUTSCHEN PHARMAZEUTISCHEN GESELLSCHAFT

Herausgegeben von der

Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Hamburg und der Arbeitsgemeinschaft der Apothekerkammern des Vereinigten Wirtschaftsgebietes, Frankfurt/M.

Schriftleitung:

Prof. Dr. FRIEDRICH von BRUCHHAUSEN, Braunschweig,

unter Mitwirkung von

Prof. Dr. ROBERT JARETZKY, Braunschweig,
Prof. Dr. HANS KAISER, Stuttgart

283. Band des Archivs der Pharmazie
55. Band der Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft

Heft 1.

Inhaltsübersicht:

Carl Mannich zum Gedächtnis.

Eugen Bamann, Elfriede Nowotny und *Emil Heumüller*, Über auffallende Unterschiede der Stabilität verschiedener Salze der Glycerinphosphorsäure.

Walther Awe und *Helmut Häussermann*, Wertbestimmung von saponinhaltigen Pflanzenauszügen durch Messungen der Oberflächenspannungen im Vergleich mit der Ermittlung des Index haemolyticus initialis (Mit 9 Figuren im Text).

F. Neuwald und *G. Zöllner*, Der Einfluß von Digitalissaponinen auf die Toxizität von herzwirksamen Glykosiden in Tierversuchen unter Berücksichtigung der in Digitalisdrogen vorhandenen Mengenverhältnisse.

C. H. Brieskorn, Ein Beitrag zur bakteriziden Wirksamkeit des Salbeiöls. 6. Mitteilung über die Inhaltsstoffe von Salvia officinalis L.

Hans-Werner Bersch, Der Hofmann-Abbau bei *cis-trans*-Isomeren und seine Bedeutung zur Konfigurationsermittlung.

F. v. Bruchhausen, Ist Repandin Begleiter des Oxyacanthins in der Berberitze?

Übersichtsreferate

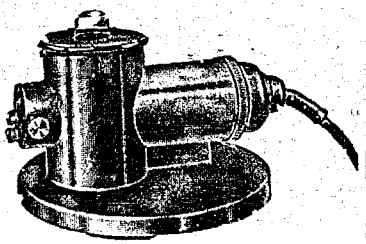
H. Karbe, Die Mannich-Kondensation.

*

Erscheint vierteljährlich. Jahresbezugspreis DM 24.— zuzüglich Porto. Einzelheft DM 6.40

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR

Lichtelektrisches Becherglas-Kolorimeter



Neue Zusatzgeräte für automatische Titration,
für Fluoreszenz- und Trübungsmessungen

Verlangen Sie unsere neue Sammelliste

DR. B. LANGE

Spezialfabrik lichtelektrischer Zellen und Apparate

Berlin-Zehlendorf, Hermannstraße 14-18. Telefon 84 81 22

Wichtige Nachdrucke

der Johnson Reprint Corporation, New York

Journal of the American Chemical Society
Vols. 1—25. 1879—1903. With Proceedings 2 vols. and General Index to vols. 1—20.
Bound in cloth ..... $ 375.00
Paper bound ..... $ 300.00
Single volumes each.
Paper bound ..... $ 12.50

Chemical Reviews
Vols. 1—25. 1924—1939. Bound ..... $ 375.00
Per volume. Paper bound $ 15.00
Vols. 26—31. 1940—1942. Per volume. Paper bound $ 15.00

Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas
Vols. 1—38. 1882—1919. Paper bound. Per volume $ 15.00

Berechnung erfolgt in DM
zur Zeit $ 1.00 = DM 4.20 (zuzüglich Porto)

Bestellungen auf diese Nachdrucke erbeten an

VERLAG CHEMIE, GMBH., WEINHEIM/BERGSTRASSE

SÄURESCHUTZBAU HOTTELET & CO K.G.

BERLIN-ZEHLENDORF·MÖLLERPFAD 5·TEL. 731429

POLITECHNIKA ŚLĄSKA BIBLIOTEKA GLIWICE

JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 568 · HEFT 2

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM / BERGSTR.

Inhalt

Adolf Butenandt und Heinz Dannenberg, Über einige Abwandlungen des Dehydro-norcholens (Mit 1 Figur im Text) 83

Heinz Dannenberg, Versuche zur Synthese des „Steranthrens", I: 5-Propyl-3-methyl-cholanthren (Mit 3 Figuren im Text) 100

H. D. Vogelsang und Th. Wagner-Jauregg, Umlagerungsprodukte von Phenol- und Salicylsäureestern und deren tuberkulocide Eigenschaften 116

Oskar Süs, Synthetische Versuche in der Penicillinreihe IV. Vierringschluß-Versuche mit der N-Phenacetaryl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure 129

Hans Heinrich Schlubach und Viktor Wolf, Über Polyacetylene 141

Hans Heinrich Schlubach, Volker Franzen und Karl-Heinz Schmidt, Polymerisation und Radikal-Dissociation 159

Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung

Eine wissenschaftliche Zeitschrift kann bei gleichen Herstellungskosten ihren Lesern um so mehr bringen, je knapper die einzelnen Beiträge in der Abfassung gehalten sind. Kürze der Darstellung ist dem Verständnis förderlicher als ungehemmte Weitschweifigkeit. Auf lange historische Einleitungen, wiederholte Beschreibung schon geschilderter Operationen, auf die liebevolle Charakterisierung an sich nebensächlicher Substanzen aus parallelen Reihen sollte verzichtet werden. Hier ist gedrängte Zusammenfassung im Lapidarstil am Platze.

Die Redaktion behält sich vor, Manuskripte, die den angedeuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

Abhandlungen, deren Inhalt, wenn auch nur teilweise, schon an anderer Stelle veröffentlicht worden ist oder veröffentlicht werden soll, werden nicht aufgenommen.

Es wird besonders gebeten, die Korrekturen rasch zu erledigen. Nur dann ist das schnelle Erscheinen der Abhandlungen gewährleistet. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betr. Beitrages.

Zusammengesetzte Namen sollen der Übersichtlichkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. Methyl-naphthyl-keton, nicht „Methylnaphthylketon".

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern numeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Bei der Wiedergabe der Analysen ist im allgemeinen von der Anführung der Belegzahlen Abstand zu nehmen.

Zitate von Zeitschriften werden nach dem jetzt allgemein eingeführten Brauch abgekürzt.

Die Redaktion

Liebigs Annalen erscheinen in Bänden zu je drei Heften. Die Redaktion besorgt Prof. Heinrich Wieland, (13b) Starnberg, Obb., Schießstättstraße 12.

50 Sonderabzüge werden den Verfassern kostenlos geliefert.

Abonnementspreis je Band DM 18,— zuzügl. Versandkosten.

Einzelheft DM 6,50.

Copyright 1950 by Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. — Printed in Germany. — Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten.

Ausgegeben am 15. Mai 1950

B

POLITECHNIKA

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

568. Band

Über einige Abwandlungen des Dehydro-norcholens

Von *Adolf Butenandt* und *Heinz Dannenberg*

(Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie, Tübingen)

(Mit 1 Figur im Text)

(Eingelaufen am 10. November 1949)

Die im folgenden mitgeteilten Umwandlungen am Dehydro-norcholen (I), der physiologisch inaktiven Vorstufe bei der Darstellung des cancerogenen Kohlenwasserstoffes Methylcholanthren (II) aus Desoxycholsäure, sind ausgelöst worden durch Arbeiten zur Frage der endogenen Entstehung krebserzeugender Stoffe. Druckrey, Richter und Vierthaler[1]) haben festgestellt, daß man durch Injektion der in Benzol löslichen Anteile von Colibakterien-Kulturen, die nach Zusatz von Dehydro-norcholen im Brutofen gehalten worden waren, an Ratten bösartige Geschwülste auszulösen imstande ist. Danach mußte mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß Colibakterien die Fähigkeit besitzen, Dehydro-norcholen in einen krebserzeugenden Stoff umzuwandeln. Wir prüften deshalb, ob Colibakterien verschiedener Herkunft imstande sind, der Nährlösung zugesetztes Dehydro-norcholen zu verändern. Aus den Ergebnissen zahlreicher Serienversuche sind wir zu dem Schluß gekommen, daß Colibakterien unter den Bedingungen der Druckreyschen Versuchsanordnung Dehydro-norcholen nicht angreifen; die krebserzeugende Wirkung entsprechender Extrakte muß daher auf Stoffe anderer Herkunft zurückgeführt werden[2]).

1. Über die Autoxydation von Dehydro-norcholen

Im Verlauf dieser Untersuchungen fanden wir, daß Dehydro-norcholen $C_{23}H_{36}$ (I) leicht einer Autoxydation unterliegt und in ein α, β-ungesättigtes Keton $C_{23}H_{34}O$ übergeht. Wir isolierten dieses Oxydationsprodukt

[1]) Naturwiss. 29, 63 (1941); Klin. Wschr. 1941, 781.
[2]) A. Butenandt und H. Dannenberg, Naturwiss. 30, 52 und 585 (1942).

zuerst aus Versuchsansätzen, in denen der Kohlenwasserstoff in Sauton-Nährlösung bei 37° in Gegenwart von Luft der Einwirkung von Colibakterien ausgesetzt worden war. Dasselbe Keton erhielten wir in gleicher Ausbeute beim Arbeiten in steriler Nährlösung ohne Zusatz von Colibakterien oder unter gleichen Außenbedingungen in sterilem destilliertem Wasser; damit ist sichergestellt, daß sein Auftreten — wie auch sein anschließend unter allen Versuchsbedingungen gleichartig erfolgender weiterer oxydativer Abbau — nichts mit der Gegenwart der Bakterien zu tun hat, sondern Folge einer Autoxydation des Dehydro-norcholens ist, das in einer bei 37° gehaltenen Suspension (50 mg auf 150 ccm) nach Verlauf von 14 Tagen bis 4 Wochen zu 20—25% in das Keto-Derivat übergeht.

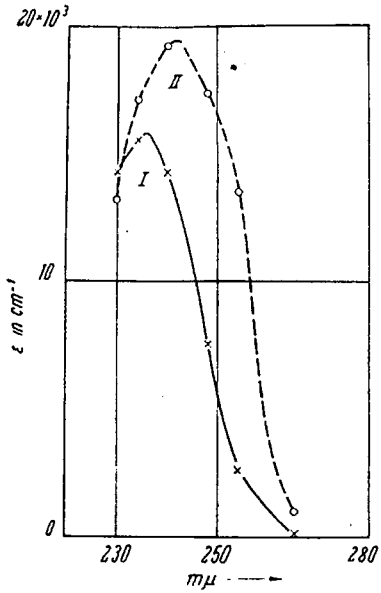
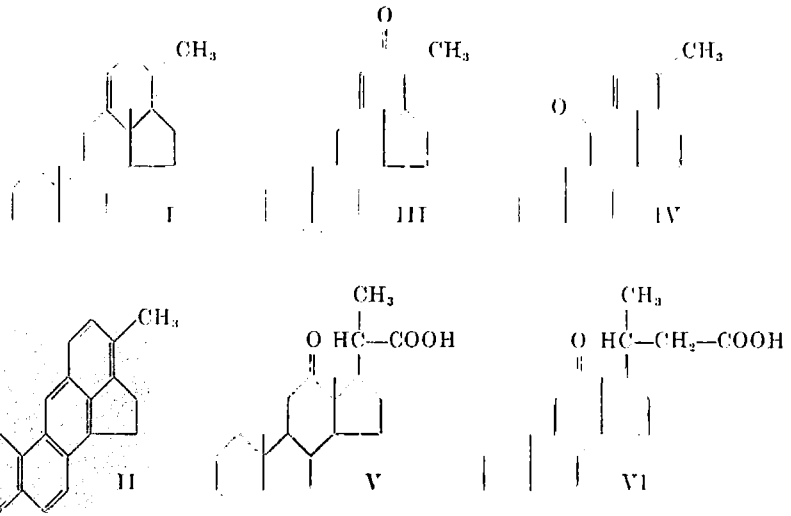


Fig. 1.
I: Keton III
II: Kohlenwasserstoff VII

Die Oxydation des Dehydro-norcholens greift in α-Stellung neben der Doppelbindung an und besteht im Ersatz einer Methylen- durch eine Carbonyl-Gruppe. Das entstehende Oxo-dehydro-norcholen krystallisiert in kleinen Nadeln und ist als α,β-ungesättigtes Keton durch eine charakteristische Bande im Ultraviolett ($\lambda_{max} = 234$ mμ, $\varepsilon = 15500$, in Äther, Fig. 1) und durch die Bildung eines Oxims gekennzeichnet.

Für die Konstitution des Oxo-dehydro-norcholens kommen die Formeln III und IV in Frage, wenn man annimmt, daß während der Reaktion keine Verschiebung der Doppelbindung eintritt. Der hohe Extinktionskoeffizient ($\varepsilon = 15500$) im Maximum der Ultraviolett-Absorption spricht zugunsten der Formel III, denn es hat sich als häufig (wenn auch nicht ausnahmslos) geltende Regel erwiesen, daß α.β-ungesättigte Ketone einen hohen molaren Extinktionskoeffizienten ($\varepsilon = 12000 — 17000$) besitzen, wenn Ketogruppe und Doppelbindung in demselben Ring angeordnet sind, während der Extinktionskoeffizient klein ist ($\varepsilon = 5000 — 9000$), wenn Ketogruppe und Doppelbindung in benachbarten Ringen liegen[3])[4]).

[3]) A. Butenandt und G. Ruhenstroth-Bauer, Ber. **77**, 399 (1944).
[4]) H. Dannenberg, Abh. d. Preuß. Akad. d. Wissensch., mathem.-naturw. Kl. 1940. No. 21.



Der Abbau des Oxo-dehydro-norcholens durch Ozon zeigt, daß in Übereinstimmung mit dieser optischen Regel ein 22-Oxo-dehydro-norcholen (III) vorliegt, denn er führt unter Verlust von einem Kohlenstoffatom zu einer Säure der Zusammensetzung $C_{22}H_{34}O_3$, die als die bisher unbekannte 12-Oxo-bisnorcholansäure (V) angesprochen werden muß. Wie aus der folgenden Tab. 1 hervorgeht, fügt sich der hohe Schmelzpunkt der Säure von 238—240° gut in die bei entsprechenden Gallensäuren beobachteten Schmelzpunktsregelmäßigkeiten ein; beim Übergang von den Cholansäuren zu den entsprechenden Bisnorcholansäuren steigt der Schmelzpunkt im Mittel um 50°:

Tab. 1. Schmelzpunkte einiger Gallensäure-Derivate

Cholansäure 164°	Norcholansäure 177°	Bisnorcholansäure 214°
3-Oxo-cholansäure 140°	3-Oxo-norcholansäure 180°	3-Oxo-bisnorcholansäure 184°
12-Oxo-cholansäure 184°	12-Oxo-norcholansäure 186°	12-Oxo-bisnorcholansäure 240°
Allo-cholansäure 172°	Nor-allo-cholansäure 172°	Bisnor-allo-cholansäure 213°
3-Oxo-allo-cholansäure 184°	—	3-Oxo-bisnor-allo-cholansäure 244°

22-Oxo-dehydro-norcholen (III) ist in einer Ausbeute von 10% auch zu erhalten, wenn man Dehydro-norcholen (I) bei 55° in Eisessig-

Lösung mit Chromsäure oxydiert; bei dieser Reaktion entsteht außerdem neben anderen nicht weiter untersuchten Oxydationsprodukten zu etwa 30% 12-Oxo-norcholansäure (VI). Diese Bildung des 22-Oxo-dehydro-norcholens entspricht den Erwartungen, denn es ist bekannt, daß unter der Einwirkung von Chromsäure Ketogruppen in α-Stellung zu einer Doppelbindung eingeführt werden können[5]).

Eine dem Übergang des Dehydro-norcholens zum 22-Oxo-dehydro-norcholen entsprechende Autoxydation von Kohlenwasserstoffen zu Ketonen ist bereits von A. Blumann und O. Zeitschel[6]) am Übergang des Pinens in Verbenon und des Limonens in Carvon beobachtet worden. Wir haben gefunden, daß Steroid-kohlenwasserstoffe und ihnen nahestehende Verbindungen sich unter gleichartigen Bedingungen ebenso verhalten. So unterliegen z. B. Δ^2-Cholesten und Cholesterylchlorid dieser Autoxydation unter Entstehung α, β-ungesättigter Ketone. Sauerstoffhaltige Steroide (Cholesterin, Cholesterinacetat, Δ^2-Androstenon-(17)) sind dieser Reaktion unter den von uns gewählten Bedingungen nicht zugänglich. Das ist deshalb bemerkenswert, weil gerade vom Cholesterin bekannt ist, daß es in wäßrig-kolloidaler Lösung durch Luft besonders leicht angegriffen wird[7]).

2. 23-Oxo-dehydro-norcholan

Im Verlaufe der Arbeiten über die Konstitutionsaufklärung des durch Autoxydation entstandenen 22-Oxo-dehydro-norcholens versuchten wir auch auf anderen Wegen durch Abwandlung des Dehydro-norcholens zu α, β-ungesättigten Ketonen oder zu solchen Verbindungen zu kommen, deren Überführung in α, β-ungesättigte Ketone leicht möglich ist.

Es ist bekannt, daß durch Einwirkung von Selendioxyd in CH_2- oder CH_3-Gruppen neben Doppelbindungen Sauerstoff-funktionen eingeführt werden können[8]). Die Oxydation des Dehydro-norcholens (I) mit Selendioxyd in Essigsäureanhydrid-Benzol ergab aber als einzige krystallisierte Verbindung einen zweifach ungesättigten Kohlenwasserstoff $C_{23}H_{31}$ vom Schmp. 85—86°, $[\alpha]_D^{17}$ — 111,3° (Hexan), der wahrscheinlich $\Delta^{9,11}, \Delta^{12,23}$-Dehydro-norcholadien (VII) darstellt, denn die beiden Doppelbindungen des Kohlenwasserstoffs müssen dem Absorptionsspektrum zufolge (Maximum bei 242 mμ, $\varepsilon = 19500$, in Äthanol; siehe

[5]) Vgl. den Übergang von Cholesterinacetat in 7-Oxo-cholesterinacetat: Mauthner und Suida, M. **17**, 596 (1896).

[6]) Ber. **46**, 1178 (1913); **47**, 2623 (1914)

[7]) Winterstein und Bergström, J. Biol. Chem. **137**, 785 (1941); S. Bergström, Arkiv f. Kemi, Mineralogi och Geologi **16A**, Nr. 10 (1942).

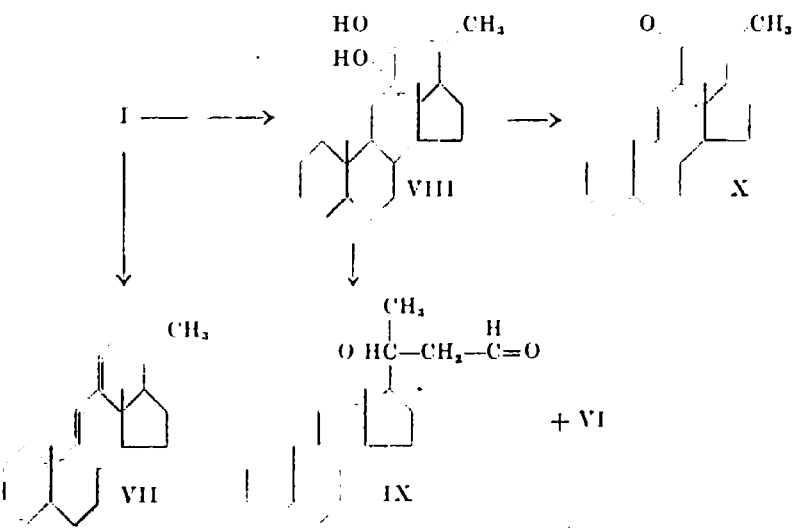
[8]) Vgl. die Überführung von Cholesterin in Δ^5-Cholestendiol-(3,4) und Δ^4-Cholestendiol-(3,6): A. Butenandt und E. Hausmann, Ber. **70**, 1154 (1937).

Fig. 1) in Konjugation zueinander stehen und in 2 Ringen liegen[4]). Die Konstitution dieses Kohlenwasserstoffs ist auch noch gesichert durch eine unabhängige Darstellung, die auf Seite 90 angegeben ist.

Die Einwirkung von Osmiumsäure auf Dehydro-norcholen (I) nach der Methode von Criegee[9]) führte in einer Ausbeute von 75% zum 12,23-Dioxy-dehydro-norcholan (VIII). Acetylierung des Diols ergab erwartungsgemäß ein Monoacetat, in dem nur die sekundäre Hydroxylgruppe an C_{23} verestert ist.

Bei der Oxydation des 12,23-Dioxy-dehydro-norcholans mit Chromsäure in Eisessig-Lösung bei 20° entstand unter Ringöffnung hauptsächlich (etwa 50%) 12-Oxo-norcholansäure (VI) und daneben zu 23% der 12-Oxo-norcholan-aldehyd-(23) (IX), der durch ein Dioxim gekennzeichnet ist.

Behandelt man 12,23-Dioxy-dehydro-norcholan (VIII) mit Salzsäure in Äthanol in der Siedehitze, so geht es unter Abspaltung von 1 Mol Wasser zu 70% in 23-Oxo-dehydro-norcholan (X) vom Schmp. 165—166°, $[\alpha]_D^{20}$: — 38,1° (Äthanol), über. Das Keton wurde charakterisiert durch ein Oxim. Das gleiche Keton kann auch erhalten werden, wenn man das Monoacetat des 12,23-Dioxy-dehydro-norcholans mit entwässertem Kupfersulfat bei 15 mm und 200° destilliert. Gegen andere wasserabspaltende Mittel wie Phosphoroxychlorid in Pyridin oder Collidin erwies sich das Monoacetat wider Erwarten als äußerst beständig.



[9]) R. Criegee, B. Marchand und H. Wannowius, A. 550, 99 (1942).

3. Iso-dehydro-norcholen

Die Darstellung des Dehydro-norcholens erfolgte von uns nach den Angaben von H. Wieland und O. Schlichting[10]), indem man 12-Oxocholansäure (XI) unter Kohlendioxyd auf 300—330° erhitzt. Die Aufarbeitung haben wir aber nicht durch Destillation des Reaktionsproduktes durchgeführt, sondern wir haben dieses in saure und neutrale Anteile getrennt und die neutralen Anteile durch Chromatographie an Aluminiumoxyd gereinigt. Durch Elution mit Hexan erhielt man so eine Kohlenwasserstoff-Fraktion, die nach Umlösen ein sehr reines Dehydro-norcholen (I) ergab. Aus den Krystallisationsmutterlaugen konnte nach Destillation durch fraktionierte Krystallisation noch ein dem Dehydro-norcholen isomerer Kohlenwasserstoff $C_{23}H_{36}$ vom Schmp. 98°, $[\alpha]_D$ — 47,0 (Hexan), erhalten werden, den wir als Iso-dehydro-norcholen bezeichnen wollen. Während Dehydro-norcholen in langen Nadeln krystallisiert, bildet das Iso-dehydro-norcholen Blättchen oder durchsichtige sechseckige Plättchen. Das Mengenverhältnis der beiden Kohlenwasserstoffe zueinander beträgt etwa 10 : 1.

Bei der Chromatographie der neutralen Reaktionsprodukte erhielten wir nach Abtrennung der Kohlenwasserstoffe ferner durch Elution mit Benzol noch eine Verbindung vom Schmp. 217—218°, $[\alpha]_D^{22} = +98{,}3°$ (Chloroform), der möglichen Zusammensetzung $C_{47}H_{74}O_3$. Dieser Stoff ist beständig gegen alkoholische Kalilauge und Salzsäure in der Siedehitze, er gibt weder ein Acetat noch einen Ester; dagegen liefert er ein Dioxim, das unscharf zwischen 136 und 143° schmilzt, und läßt sich in ein Dibromprodukt der wahrscheinlichen Zusammensetzung $C_{47}H_{72}O_3Br_2$ überführen. Die weitere Charakterisierung dieser Verbindung steht noch aus.

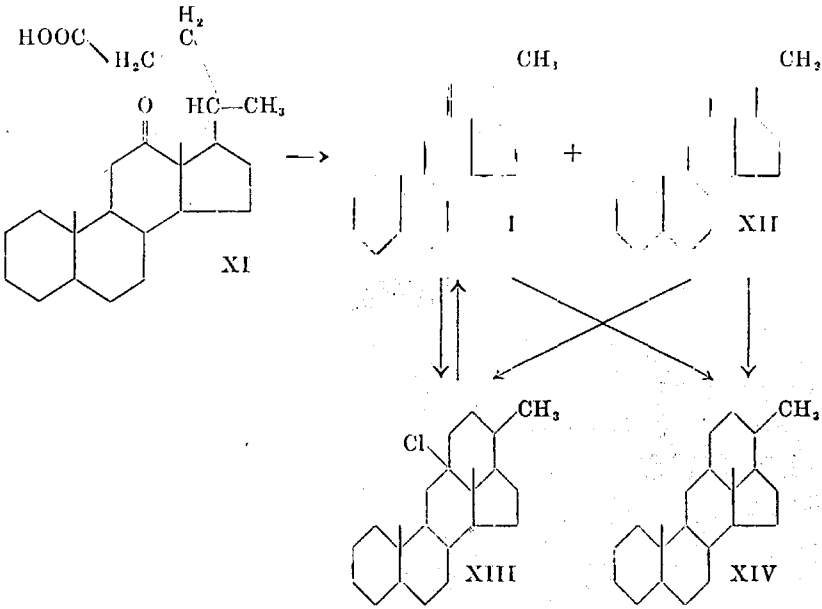
Dem neuen Kohlenwasserstoff Iso-dehydro-norcholen erteilen wir die Konstitution eines $\Delta^{11,12}$-Dehydro-norcholens (XII), und zwar aus folgenden Gründen:

1. Dehydro-norcholen und Iso-dehydro-norcholen können sich nur durch die Lage der Doppelbindung voneinander unterscheiden, denn Iso-dehydro-norcholen (XII) kann durch Erhitzen mit äthanolischer Salzsäure in Dehydro-norcholen (I) übergeführt werden. Ferner führt die katalytische Hydrierung des Iso-dehydro-norcholens zum Dehydro-norcholan (XIV) vom Schmp. 68°, $[\alpha]_D^{22} = -26{,}3°$ (Hexan), das identisch ist mit dem Hydrierungsprodukt des Dehydro-norcholens[11]).

2. Sowohl Dehydro-norcholen als auch Iso-dehydro-norcholen können unter vorsichtigen Versuchsbedingungen Chlorwasserstoff an die Doppelbindung anlagern. Beide Kohlenwasserstoffe scheinen dabei die gleiche Chlorverbindung (XIII) vom Schmp. 121—123° zu geben, die aber sehr unbeständig ist und schon beim Umlösen unter Abspaltung von

[10]) H. 150, 267 (1925).
[11]) H. Wieland und V. Wiedersheim, H. 186, 229 (1930).

Salzsäure in Dehydro-norcholen übergeht. Die Unbeständigkeit der Halogen-Verbindung spricht dafür, daß das Chloratom tertiär gebunden ist, also an einer Ringverknüpfung steht.



4. 11-Oxo-dehydro-norcholan

Die Umsetzung des Iso-dehydro-norcholens (XII) mit Osmiumsäure führte zum 11,12-Dioxy-denydro-norcholan (XV), dessen Hydroxylgruppen sich durch siedendes Essigsäureanhydrid nicht acetylieren lassen. Die Reaktionsträgheit der beiden Hydroxylgruppen entspricht den Erwartungen, denn die Hydroxylgruppe an C_{12} ist tertiär gebunden, und von den Hydroxylgruppen am C-Atom 11 der Steroide ist es bekannt, daß sie sich schwer verestern lassen.

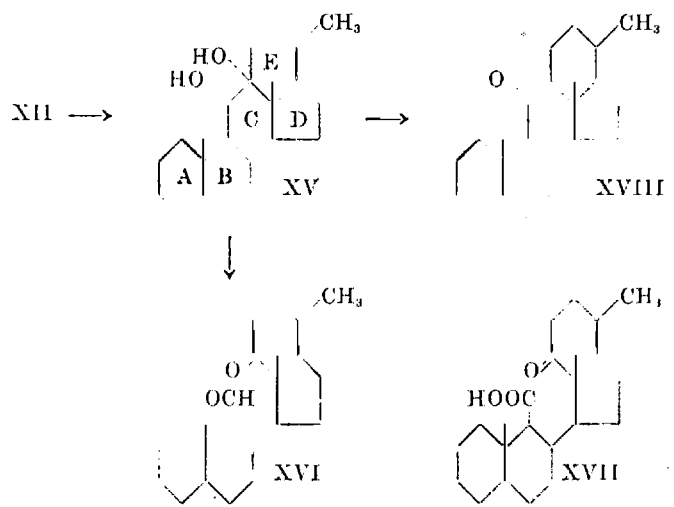
Läßt man Osmiumsäure auf Iso-dehydro-norcholen in ätherischer Lösung einwirken, so erhält man als Nebenprodukt 12,23-Dioxy-dehydro-norcholan. Seine Entstehung ist darauf zurückzuführen, daß sich Iso-dehydro-norcholen zum Teil unter der Einwirkung der Säure in Dehydro-norcholen umlagert entsprechend der Umlagerung mit Salzsäure in Äthanol. Anschließend reagiert dann das gebildete Dehydro-norcholen mit Osmiumsäure unter Anlagerung. Die teilweise Umlagerung des Iso-dehydro-norcholens in Dehydro-norcholen kann verhindert werden, wenn man die Umsetzung mit Osmiumsäure in Äther in Gegenwart von Pyridin vornimmt. Hierbei ist bemerkenswert, daß man im Gegensatz zum Dehydro-norcholen und zu anderen bisher untersuchten Kohlenwasserstoffen[9]) kein in Äther oder Cyclohexan schwerlösliches Osmiumsäure-Pyridin-Addukt erhält. Die nach dem Verdunsten des Lösungsmittels zurückbleibende

bräunlich-graue Krystallmasse läßt sich auch nicht, falls sie wirklich ein Pyridin-Osmiumsäure-Addukt darstellt, was nicht näher untersucht wurde, mit alkalischer Mannitlösung in die freie Dioxy-verbindung überführen. Erst eine energische Reduktion mit alkalischer Formaldehyd-Lösung führt zum reinen 11,12-Dioxy-dehydro-norcholan.

Die Oxydation des 11,12-Dioxy-dehydro-norcholans (XV) mit Chromsäure in Eisessig-Lösung bei 20° lieferte unter Öffnung des Ringes C einen Ketoaldehyd $C_{23}H_{26}O_2$ (XVI), der durch ein Dioxim gekennzeichnet wurde, und die dem Ketoaldehyd entsprechende Ketocarbonsäure $C_{23}H_{26}O_3$ (XVII).

Unter der Einwirkung von Salzsäure in Äthanol spaltet das 11,12-Dioxy-dehydro-norcholan (XV) Wasser ab. Dabei entsteht unter Abspaltung von 1 Mol Wasser eine Verbindung der Zusammensetzung $C_{23}H_{36}O$ vom Schmp. 110° und unter Abspaltung von 2 Mol Wasser ein Kohlenwasserstoff $C_{23}H_{34}$ vom Schmp. 85—86°.

Die Verbindung $C_{23}H_{36}O$ halten wir für das 11-Oxo-dehydro-norcholan (XVIII) entsprechend der unter den gleichen Bedingungen ausgeführten Umwandlung von 12,23-Dioxy-dehydro-norcholan (VIII) in 23-Oxo-dehydro-norcholan (X). Die Ketogruppe des 11-Oxo-dehydro-norcholans reagiert unter den üblichen Bedingungen nicht mit Hydroxylamin-acetat; sie entspricht darin der Reaktionsträgheit anderer 11-Oxo-Steroide.



Der Kohlenwasserstoff $C_{23}H_{34}$ kann nur das $\Delta^{9,11}$, $\Delta^{12,23}$-Dehydro-norcholadien (VII) sein. Er ist identisch mit dem Kohlenwasserstoff, der bei der Oxydation des Dehydro-norcholens mit Selendioxyd erhalten wurde.

Beschreibung der Versuche

22-Oxo-dehydro-norcholen (III)

1. Autoxydation von Dehydro-norcholen

Bemerkung. 22-Oxo-dehydro-norcholen wurde zuerst aus Versuchsansätzen isoliert, in denen Dehydro-norcholen in Sautonscher Nährlösung mit Coli-Bakterien bebrütet wurde. Serien-Versuche ergaben, daß die Gegenwart sowohl der Nährlösung als auch der Bakterien für den Übergang von Dehydro-norcholen in sein 22-Oxoderivat nicht verantwortlich sind, sondern daß es sich um eine reine Autoxydation handelt. Folgende Angabe diene als Beispiel für die verwendete Methodik zur Isolierung des 22-Oxo-dehydro-norcholens aus zahlreichen Ansätzen verschiedener Zusammensetzung.

10 Erlenmeyerkolben zu 400 ccm mit je 150 ccm Sautonscher Nährlösung wurden mit je 50 mg Dehydro-norcholen (I) in 5 ccm Aceton versetzt, an 2 aufeinanderfolgenden Tagen im Dampftopf sterilisiert und anschließend 14 Tage bei 37° gehalten. Danach wurden sämtliche Ansätze vereinigt und 3mal mit Benzol ausgeschüttelt, die Benzollösung mit n/1-Sodalösung und mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand der Benzollösung betrug 483,8 mg eines hellgelben Öles, dessen UV-Spektrum in Äther eine ausgeprägte Bande im kurzwelligen UV mit einem Maximum bei 234 mμ ($\varepsilon = 4\,430$) aufwies, entspr. einem Gehalt von 28,5% 22-Oxo-dehydro-norcholen.

Er wurde zur weiteren Aufarbeitung in Benzin (Sdp. 80—90°) gelöst, an einer Säule von Aluminiumoxyd (nach Brockmann, Durchmesser: 18 mm, Höhe 60 mm) adsorbiert und mit je etwa 100 ccm Lösungsmittel eluiert. Es wurden folgende Fraktionen erhalten:

Benzin	15,2 mg (nach dem Spektrum Gehalt an 22-Oxo-dehydro-norcholen 36,7%)
Benzol	93,0 mg (nach dem Spektrum Gehalt an 22-Oxo-dehydro-norcholen 25,2%)
Benzol/Methanol (30 : 1)	157,5 mg
Methanol	13,3 mg

Die Benzin- und die Benzolfraktion wurden in Benzin gelöst, erneut an Aluminiumoxyd-Säulen adsorbiert und mit Benzin, Benzin/Benzol 3 : 1 in Portionen von 10—15 ccm eluiert. Es wurden so 68 mg krystallines 22-Oxo-dehydro-norcholen (14%) erhalten, die nach Umlösen aus verd. Äthanol 29,2 mg reines, in kleinen Nadeln krystallisierendes 22-Oxo-dehydro-norcholen (III) vom Schmp. 154° ergaben. Die reinsten Krystallisate schmolzen nach mehrfachem Umlösen aus verd. Äthanol bei 157°. $\lambda_{max} = 234$ mμ, $\varepsilon = 15\,500$ (in Äther); $[\alpha]_D^{20°} = +81{,}5°$ (in Äthanol).

$C_{23}H_{34}O$ Ber. C 84,58 H 10,50
Gef. » 84,43 » 10,50

Oxim. 11 mg 22-Oxo-dehydro-norcholen wurden in 5 ccm Äthanol mit Hydroxylaminacetat (53,4 mg Hydroxylamin-hydrochlorid und 80,0 mg Natriumacetat) 4 Std. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde mit Wasser gefällt, das krystallisierte Oxim schmolz nach mehrfachem Umlösen aus verd. Äthanol bei 175—176°.

2. Oxydation von Dehydro-norcholen mit Chromsäure

568 mg Dehydro-norcholen (I) wurden in 200 ccm Eisessig unter Erwärmen gelöst und tropfenweise bei 55° im Laufe von 1½ Std. unter ständigem Rühren mit einer Lösung von 535 mg Chromsäure (4,5 Atome Sauerstoff) in 2 ccm Wasser und 40 ccm Eisessig versetzt. Nach einer weiteren ½ Std. wurden zur Zerstörung der überschüssigen Chromsäure 10 ccm Äthanol zugegeben, mit Wasser verdünnt und 3mal mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit n/1-Kalilauge und mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand der Lösung betrug 436,2 mg an öligen Neutralanteilen. Die alkalische Waschflüssigkeit wurde angesäuert und ausgeäthert und lieferte 180,0 mg an sauren Anteilen.

Die Neutralanteile (436,2 mg) wurden in Hexan gelöst und an einer Säule von Aluminiumoxyd (nach Brockmann, Durchmesser: 18 mm, Höhe: 50 mm) chromatographisch getrennt. Durch Eluieren mit je 250 ccm Lösungsmittel wurden folgende Fraktionen erhalten:

Hexan	139,3 mg	I
Benzol	196,0 mg	II
Benzol/Methanol 30 : 1	62,9 mg	III
	418,2 mg	

Die Hexanfraktion I und die Benzolfraktion II wurden getrennt in Hexan gelöst und nochmals an einer Aluminiumoxydsäule (Durchmesser: 10 mm, Höhe: 80 mm) adsorbiert.

Es wurden mit jeweils 10—15 ccm Lösungsmittel eluiert:

I. Hexan-Fraktion I

1. Hexan	40,0 mg	Schmp.	103—104°
2. Hexan	22,3 mg	,,	100°
3. Hexan	8,3 mg	,,	120°
4. Hexan-Benzol 4 : 1	26,8 mg	,,	130—140°
5. Hexan-Benzol 4 : 1	10,6 mg	,,	148—149°
6. Hexan-Benzol 1 : 1	9,4 mg	,,	130—140°
7. Hexan-Benzol 1 : 1	wenig		Öl
8. Benzol	wenig		Öl

II. Benzol-Fraktion II

1. Hexan (30 ccm)	70,6 mg	Schmp.	149—150°
2. Hexan-Benzol 3 : 1	70,6 mg	,,	120—130°

Hexan-Fraktion I. Die Fraktion I_1 und I_2 (62,3 mg) ergaben nach Umlösen aus Aceton Dehydro-norcholen vom Schmp. 114°.

Die Fraktionen I_4—I_6 (46,8 mg) wurden aus verd. Aceton und verd. Äthanol umgelöst, es resultierten 20,4 mg reinstes 22-Oxo-dehydro-norcholen (III) in seidigen Nädelchen vom Schmp. 156—157°, $[\alpha]_D^{25°} = +85{,}0°$ (in Äthanol), Spektrum: $\lambda_{max} = 234\ m\mu$, $\varepsilon = 15\,500$ (in Äther).

Benzol-Fraktion II. Die bei der Chromatographie erhaltenen Fraktionen II_1 und II_2 (70,6 mg) wurden mehrfach aus verd. Aceton und verd. Äthanol umgelöst und lieferten weitere 37,6 mg reinstes 22-Oxo-dehydro-norcholen vom Schmp. 156—157°.

Gesamtausbeute 58,0 mg = 10% d. Th.

$C_{23}H_{34}O$	Ber.	C 84,58	H 10,50
	Gef.	» 84,35	» 10,72

Aus 25,9 mg 22-Oxo-dehydro-norcholen wurde das Oxim bereitet, das nach Umlösen aus verd. Äthanol bei 175—176° schmolz.

$C_{28}H_{35}ON$ Ber. N 4,11 Gef. N 4,17

Aus der Benzolfraktion II wurden durch weitere Elution mit Hexan/Benzol und Benzol in geringer Menge einige weitere Krystallisate mit den Schmp. 192—193°, 207—208° und 219—220° isoliert, die nicht weiter gekennzeichnet wurden.

Die Säurefraktion (180,0 mg) krystallisierte bereits beim Verreiben mit wenig Alkohol und bestand zum größten Teil aus 12-Oxo-norcholansäure (VI), die nach Umlösen aus verd. Äthanol einen Schmp. von 186° und eine Drehung $[\alpha]_D^{17°} = +97{,}2°$ (in Äthanol) zeigte.

$C_{23}H_{36}O_3$ Ber. C 76,62 H 10,07
Gef. » 76,60 » 10,25

Oxydation des 22-Oxo-dehydro-norcholens

59,5 mg 22-Oxo-dehydro-norcholen wurden in 10 ccm Chloroform gelöst und 10 Minuten mit Ozon behandelt, dann wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand mit 10 ccm Eisessig 15 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde in Wasser gegossen und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde zur Gewinnung der gebildeten Säuren mit n/2-Kalilauge ausgeschüttelt. Die alkalische Lösung ergab nach Ansäuern und Ausäthern 13,4 mg Säuren vom Schmp. 227—230°, nach Umlösen aus verd. Aceton und verd. Äthanol schmolz die 12-Oxo-bisnorcholansäure (V) bei 238—240°.

$C_{22}H_{34}O_3$ Ber. C 76,25 H 9,92
Gef. » 76,20 » 9,80

23-Oxo-dehydro-norcholan (X)

Oxydation von Dehydro-norcholen mit Selendioxyd

514,2 mg Dehydro-norcholen (I) wurden in 10 ccm Benzol und 10 ccm Essigsäureanhydrid mit 318 mg Selendioxyd 2 Std. zum Sieden erhitzt. Danach wurde mit Wasser versetzt und zur Zerstörung des Essigsäureanhydrids ½ Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Anschließend wurde die Lösung mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung wurde mit verd. Kalilauge und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der ölige Ätherrückstand wurde getrocknet, in Hexan aufgenommen, an eine Säule von Aluminiumoxyd adsorbiert und mit Hexan, Tetrachlorkohlenstoff und Benzol eluiert. Beim Eluieren mit Hexan wurde eine farblose und eine orange gefärbte Fraktion erhalten; die farblose Hexan-fraktion (186,7 mg) ergab durch fraktionierte Krystallisation aus Aceton neben Ausgangsmaterial einen in sechseckigen Plättchen krystallisierenden Kohlenwasserstoff vom Schmp. 85—86°, $[\alpha]_D^{17°}$: — 11,3° (in Hexan). Ultraviolettabsorption: $\lambda_{max} = 242\ m\mu$, $\varepsilon = 19\,500$ (in Äther), s. Fig. 1. Es handelt sich wahrscheinlich um $\Delta^{9,11},\Delta^{12,23}$-Dehydro-norcholadien (VII).

$C_{23}H_{34}$ Ber. C 88,96 H 11,04
Gef. » 88,64 » 11,02

Eine andere Darstellung ist unter 11-Oxo-dehydro-norcholan angegeben.

12,23-Dioxy-dehydro-norcholan (VIII)

823 mg Dehydro-norcholen wurden in 15 ccm abs. Äther gelöst und mit 672 mg Osmiumsäure und 0,70 ccm Pyridin in 25 ccm Äther versetzt. Schon nach einigen Minuten beginnt das Osmiumsäure-Pyridin-Addukt des Dehydro-norcholens sich krystallin abzuscheiden. Nach 16stdg. Stehen wurde es abfiltriert und getrocknet: 1,73 g (90,3% d. Th.). Dieses Krystallisat wurde ohne weitere Reinigung in 20 ccm Methylenchlorid gelöst und mit einer Lösung von 2,5 g Kalilauge und 5 g Mannit in 50 ccm Wasser geschüttelt. Nach 3 Std. wurde die Lösung im Scheidetrichter abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurden 692 mg (75,2% d. Th. bezogen auf Dehydro-norcholen) 12,23-Dioxy-dehydro-norcholan (VIII) vom Schmp. 193° erhalten. $[\alpha]_D^{20} = 0°$.

$C_{23}H_{38}O_2$ Ber. C 79,70 H 11,06
Gef. » 79,10 » 10,88

Mono-acetat. 293,6 mg Dioxy-dehydro-norcholan wurden in 5 ccm Pyridin gelöst, mit 1 ccm Essigsäureanhydrid versetzt und 24 Std. bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Dann wurde in 50 ccm 2n-Salzsäure gegossen und vom krystallinen Niederschlag abfiltriert. Nach Umlösen aus Aceton wurden 296,1 mg Acetat-(23) vom Schmp. 167—168° erhalten (90% d. Th.).

$C_{25}H_{40}O_3$ Ber. C 77,43 H 10,36
Gef. » 77,27 » 10,38

Das Acetat erwies sich als beständig gegen Erhitzen mit Phosphoroxychlorid in Pyridin oder Collidin.

Oxydation des 12,23-Dioxy-dehydro-norcholans mit Chromsäure

348 mg Substanz (VIII) wurden in 50 ccm reinem Eisessig gelöst und unter Umschütteln über 1½ Std. mit 79,0 mg Chromtrioxyd (1,2 Atome Sauerstoff) in 1 ccm Wasser + 15 ccm Eisessig in kleinen Anteilen versetzt. Nach 2 Std. wurde die Reaktionslösung in Wasser gegossen und ausgeäthert, die ätherische Lösung mit Wasser, Natriumbicarbonatlösung und mit n/1-Kalilauge ausgeschüttelt. Aus der ätherischen Restlösung resultierten 163,6 mg Neutralanteile. Die alkalische Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert und ausgeäthert, der Rückstand des Ätherextraktes ergab 185,6 mg Säurefraktion.

Die Neutralanteile wurden im Hochvakuum zwischen 110 und 130° destilliert. Das ölige Destillat krystallisierte beim Verreiben mit Aceton und ergab nach Umlösen aus verd. Aceton 81,7 mg 12-Oxo-norcholanaldehyd-(23), der zwischen 160 und 165° sinterte und bei 178° (u. Zers.) schmolz.

$C_{23}H_{36}O_2$ Ber. C 80,17 H 10,53
Gef. » 80,13 » 10,84

Dioxim. 30,6 mg des Aldehyds wurden in 10 ccm Äthanol mit Hydroxylaminacetat (55,2 mg Hydrochlorid + 81,4 mg Natriumacetat) 4 Std. zum Sieden erhitzt. Dann wurde auf 5 ccm eingeengt und mit Wasser bis zur leichten Trübung versetzt. Nach mehrmaligem Umlösen aus verd. Äthanol wurden 17,5 mg Dioxim in Nädelchen vom Schmp. 206—207° (Sintern bei 200°) erhalten.

$C_{13}H_{33}O_2N_2$ Ber. C 73,72 H 10,23 N 7,48
Gef. » 73,78 » 10,17 » 7,30

Die Säurefraktion ergab nach 2maligem Umlösen aus verd. Äthanol 12-Oxo-norcholansäure (VI) in Blättchen vom Schmp. 185—186°. $[\alpha]_D^{17} = +97{,}2°$ (in Äthanol).

$C_{23}H_{36}O_3$ Ber. C 76,62 H 10,07
Gef. » 76,84 » 9,93

23-Oxo-dehydro-norcholan (X)

1. 571,6 mg 12,23-Dioxy-dehydro-norcholan (VIII) wurden in 50 ccm Äthanol + 5 ccm conc. Salzsäure 2 Std. am Rückfluß zum Sieden erhitzt; die Reaktionslösung wurde in Wasser gegossen und ausgeäthert. Der Rückstand der Ätherlösung ergab nach Umlösen aus Methanol in mehr als 50proc. Ausbeute 23-Oxo-dehydro-norcholan (X) in seidigen Nadeln vom Schmp. 165—166°. $[\alpha]_D^{20} = -38{,}7°$ (in Äthanol).

$C_{23}H_{36}O$ Ber. C 84,06 H 11,04
Gef. » 83,94 » 11,11

Oxim. 38,7 mg 23-Oxo-dehydro-norcholan wurden in 10 ccm Äthanol mit Hydroxylaminacetat (77,5 mg Hydrochlorid + 153 mg Natriumacetat) 4 Std. zum Sieden erhitzt. Das Oxim wurde mit Wasser gefällt und aus verd. Äthanol umgelöst: 26,0 mg vom Schmp. 204—205°.

$C_{23}H_{37}ON$ Ber. C 80,33 H 10,79
Gef. » 80,41 » 10,86

2. 82,8 mg 12,23-Dioxy-dehydro-norcholan-monoacetat-(23) wurden mit 100 mg entwässertem Kupfersulfat i. V. bei 200° destilliert. Das krystallisierte Destillat wurde mit Aceton aus dem Retortenhals gewaschen, das Aceton wurde abdestilliert, der Rückstand ergab nach Umlösen aus Methanol 23-Oxo-dehydro-norcholan vom Schmp. 165—166°, das mit dem nach 1. entstandenen Keton keine Depression gab.

Iso-dehydronorcholen (XII)

12 g 12-Oxo-cholansäure (XI) (Schmp. 184°) wurden unter Kohlensäure 5 Std. auf 300° und weitere 2 Std. auf 320° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen und die Lösung zur Entfernung von nicht umgesetzter Säure mit n/1-Kalilauge ausgeschüttelt, mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der trockene, krystalline Rück-

stand der ätherischen Lösung wurde in Hexan aufgenommen und über eine Säule von Aluminiumoxyd (nach Brockmann, Säule etwa 10 cm : 18 mm) chromatographisch getrennt; es wurde mit 300 ccm Hexan und 300 ccm Benzol eluiert. Der Rückstand der Hexanlösung ergab nach dem Umkrystallisieren aus Hexan/Aceton und Aceton/Äthanol 3,0 g (30%) Dehydro-norcholen vom Schmp. 115° und $[\alpha]_D^{21°} = +37{,}2°$ (in Hexan).

Die Mutterlaugen wurden zur Trockne gebracht und i. V. destilliert. Zwischen 230° und 250° ging ein hellgelbes Öl über, das aus Aceton und Aceton/Äthanol umgelöst wurde; das Krystallisat bestand aus glitzernden Nadeln und seckseckigen oder gefiederten Blättchen, die durch Aussammeln voneinander getrennt wurden. Die Nadeln ergaben nach Umlösen aus Aceton/Äthanol reines Dehydro-norcholen vom Schmp. 115°, die Blättchen nach dem Umlösen aus dem gleichen Lösungsmittel ein Iso-dehydro-norcholen (XII) vom Schmp. 98°, $[\alpha]_D^{21°} = -47{,}0°$ (in Hexan), Ausbeute 371 mg (3,7%).

$C_{23}H_{36}$ Ber. C 88,37 H 11,61
Gef. » 88,35 » 11,58

Die Benzolfraktion des Chromatogramms ergab als Rückstand ein Krystallisat, das schwer löslich in Hexan, Aceton und Äthanol, leicht löslich in Chloroform ist. Durch Umlösen aus Chloroform/Aceton oder Chloroform/Äthanol wurden 207 mg einer in Blättchen krystallisierenden Verbindung der möglichen Zusammensetzung $C_{47}H_{74}O_3$ vom Schmp. 217—218° erhalten, $[\alpha]_D^{22°} = +98{,}3°$ (in Chloroform).

$C_{47}H_{74}O_3$ Ber. C 82,15 H 10,85
Gef. » 82,04 » 10,75

Der Stoff gibt weder ein Acetat noch einen Ester, ist beständig gegenüber Kochen mit Kalilauge und Salzsäure.

Dioxim. 50,5 mg des Krystallisats 218° wurden in 25 ccm Äthanol mit Hydroxylaminacetat (58,5 mg Hydrochlorid + 110 mg Natriumacetat) zum Sieden erhitzt. Die Substanz ging im Laufe von 2 Std. in Lösung; nach 1 weiteren Std. wurde eingeengt und mit Wasser gefällt. Der Niederschlag wurde mehrfach aus verd. Äthanol umgelöst. Das gebildete Dioxim schmolz unscharf zwischen 136—143°.

$C_{47}H_{76}O_3N_2$ Ber. C 78,67 H 10,68 N 3,91
Gef. » 78,90 » 10,40 » 3,52

Dibromid. Eine Lösung von 500 mg des Krystallisats 218° in 75 ccm Eisessig wurde mit 234 mg Brom (2 Mol) in 2,7 ccm Eisessig und 3 Tropfen Bromwasserstoff-Eisessig versetzt. Nach etwa 45 Min. war die Lösung entfärbt und es begannen sich Krystalle zu bilden, die nach 16 Std. abfiltriert wurden. Nach Umlösen aus Chloroform/Äthanol, Chloroform/Eisessig oder Essigester resultierten 337 mg Dibromid der wahrscheinlichen Zusammensetzung $C_{47}H_{72}O_3Br_2$ vom Schmp. 254—255° (Zers.). Die Mutterlauge wurde mit Wasser versetzt, der Niederschlag wurde abfiltriert, vorsichtig getrocknet und aus Chloroform/Methanol und Chloroform/Eisessig umgelöst. Dadurch konnten weitere 46 mg Dibromid vom Schmp. 254° (Zers.) gewonnen werden. Gesamtausbeute 383 mg.

$C_{47}H_{72}O_3Br_2$ Ber. C 66,81 H 8,59
Gef. » 66,90 » 8,61

Überführung des Iso-dehydro-norcholens (XII) in Dehydro-norcholen (I)

95,0 mg Iso-dehydro-norcholen wurden in 20 ccm Äthanol und 2 ccm conc. Salzsäure 1 Std. am Rückfluß auf dem Wasserbade zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Der Rückstand der ätherischen Lösung ergab nach Umlösen aus Aceton/Äthanol 40,1 mg Dehydro-norcholen vom Schmp. 115° (Mischschmp).

Versuch zur Darstellung eines Hydrochlorids aus Dehydro-norcholen

131,8 mg Dehydro-norcholen (I) wurden in einer Mischung von 15 ccm abs. Äther und 15 ccm abs. Äthanol gelöst, in die Lösung wurde dann 30 Min. lang trockene, gasförmige Salzsäure eingeleitet; dabei färbte sich die Lösung gelb. Nach 1stdg. Stehen wurde die Reaktionslösung in Wasser gegossen und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit Natriumbicarbonat und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand der Lösung krystallisierte beim Verreiben mit Äthanol, das Rohkrystallisat zeigte den Schmp. 121° und gab eine positive Beilsteinprobe. Beim Umlösen aus Äther/Äthanol fiel der Schmp. zunächst auf 102°, nach mehrmaligem Umkrystallisieren wurde reines Dehydro-norcholen vom Schmp. 115° zurückgewonnen.

Versuch zur Darstellung eines Hydrochlorids aus Iso-dehydro-norcholen

99,3 mg Iso-dehydro-norcholen wurden nach gleicher Vorschrift mit Salzsäure-Gas behandelt. Das Rohkrystallisat zeigte auch hier bei positiver Beilsteinprobe einen Schmp. von 121—123°. Nach einmaligem Umlösen aus Äther/Äthanol lag der Schmp. bei 101°, nach mehrmaligem Umkristallisieren wurden 56,1 mg Dehydro-norcholen erhalten, das bei 115° schmolz, $[\alpha]_D^{21°} = + 39{,}0°$ (in Hexan).

Dehydro-norcholan (XIV) *aus Iso-dehydro-norcholen*

64,6 mg Iso-dehydro-norcholen wurden in Eisessig mit Platinoxyd als Katalysator hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wurde die Lösung filtriert und i. V. eingedampft. Der Rückstand wurde in Aceton gelöst und mit dem gleichen Volumen Äthanol versetzt. Es wurden 30,6 mg Dehydro-norcholan erhalten, das bei 68° schmolz, $[\alpha]_D^{22°} = - 26{,}3°$ (in Hexan) zeigte und mit einem entsprechend aus Dehydro-norcholen dargestellten Präparat keine Depression des Mischschmps. ergab.

$C_{23}H_{38}$ Ber. C 87,82 H 12,18
Gef. » 88,00 » 11,96

11-Oxo-dehydro-norcholan (XVIII)

11.12-Dioxy-dehydro-norcholan (XV)

1,22 g Iso-dehydro-norcholen (XII) (Schmp. = 98°) wurden in 50 ccm abs. Äther gelöst und mit 1 g Osmiumtetroxyd in 50 ccm Äther versetzt. Die Lösung färbte sich sehr schnell schwarz und nach einigen Stunden schieden sich

Krystalle ab. Nach 3 Tagen wurde der Äther i. V. abdestilliert, der trockene Rückstand mit 50 ccm Äthanol versetzt und auf dem Wasserbad erhitzt; der größte Teil der Krystalle ging in Lösung. Nach dem Erkalten wurden 8 ccm 2 n-Natronlauge und 6 ccm Formaldehyd hinzugefügt. Am nächsten Tage wurde ½ Std. zum Sieden erhitzt, filtriert und der Filterrückstand mit heißem Äthanol gewaschen. Aus dem Filtrat wurde das Diol mit Wasser ausgefällt. Nach Umlösen aus Äthanol wurden 658,6 mg 11,12-Dioxy-dehydro-norcholan in Prismen vom Schmp. 202—203° erhalten (48,3% d. Th.), $[\alpha]_D^{20°} = 50{,}0°$ (in Chloroform). Es ist beständig gegen siedendes Essigsäureanhydrid.

$C_{23}H_{38}O_2$ Ber. C 79,70 H 11,06
Gef. » 79,67 » 11,09

In den Mutterlaugen befanden sich größere Mengen 12,23-Dioxy-dehydro-norcholan. Diese sind darauf zurückzuführen, daß sich das Iso-dehydro-norcholen unter der Einwirkung der Osmiumsäure in Dehydro-norcholen umgelagert und dieses mit Osmiumsäure reagiert hat.

Bei einem anderen Ansatz wurde nach der Methode von Criegee[9]) gearbeitet, indem man die Umsetzung des Iso-dehydro-norcholens mit Osmiumsäure in Äther in Gegenwart von Pyridin durchführte. Ein in Äther oder Cyclohexan schwerlösliches Osmiumsäure-Pyridin-Addukt konnte aber nicht erhalten werden. Die nach dem Verdunsten des Lösungsmittels zurückbleibende bräunlich-graue Krystallmasse ließ sich durch Schütteln ihrer Chloroform-Lösung mit alkalischer Mannit-Lösung nicht in die freie Dioxy-verbindung überführen. Erst durch reduktive Spaltung mit alkalischer Formaldehyd-Lösung wurde reines 11,12-Dioxy-dehydro-norcholan vom Schmp. 203° in einer Ausbeute von 45% erhalten. 12,23-Dioxy-dehydro-norcholan entstand nicht bei diesem Ansatz als Nebenprodukt.

Oxydation des 11,12-Dioxy-dehydro-norcholans mit Chromsäure

289,6 mg Substanz (XV) wurden in 30 ccm Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 58,0 mg Chromsäure (1 Atom Sauerstoff) in 1 ccm Wasser und 20 ccm Eisessig versetzt. Die Chromsäure wurde zuerst in kleinen Portionen zugegeben, da aber nach 4 Std. noch keine deutliche Reduktion zu erkennen war, wurde der restliche Anteil auf einmal hinzugegeben. Nach 16 Stunden war alle Chromsäure verbraucht; die Reaktionslösung wurde in Wasser gegossen und ausgeäthert. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 267,6 mg Neutralanteile und 25,3 mg Säuren erhalten.

Die Neutralanteile ergaben nach Umlösen aus verd. Äthanol und verd. Aceton 180,1 mg des Keto-aldehyds XVI vom Schmp. 145—146° (62,3% d. Th.) $[\alpha]_D^{21°} = -63{,}3°$ (in Chloroform).

$C_{23}H_{36}O_2$ Ber. C 80,17 H 10,53
Gef. » 80,15, 80,24 » 10,53, 10,65

Dioxim. 25,3 mg Keto-aldehyd XVI wurden in 10 ccm Äthanol mit Hydroxylaminacetat (54 mg Hydrochlorid + 74 mg Natriumacetat) 4 Std. zum Sieden erhitzt. Nach Umlösen aus Methanol oder verd. Äthanol, aus dem es sich zunächst gallertartig abschied, wurde das Dioxim vom Schmp. 197—198° (u. Zers.) erhalten.

$C_{23}H_{38}O_2N_2$ Ber. C 73,72 H 10,23 N 7,48
Ber. » 73,53 » 10,18 » 6,97

Die Säurefraktion (25,3 mg) wurde mehrfach aus verd. Aceton umgelöst, dabei schied sich die Ketocarbonsäure XVII zuerst gallertartig ab, nach einiger Zeit erfolgte Umwandlung in kleine Nädelchen. Schmp. 234—235°, $[\alpha]_D^{20°} = +10{,}5°$ (in Äthanol).

$C_{23}H_{36}O_3$ Ber. C 76,62 H 10,07
Gef. » 76,65 » 10,10

Oxydation des Keto-aldehyds XVI zur Keto-carbonsäure XVII

15 mg Keto-aldehyd wurden in 5 ccm Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 4,4 mg Chromsäure in wenig Eisessig versetzt. Nach 4 Std. wurde die Reaktionslösung in Wasser gegossen und ausgeäthert. Nach der üblichen Trennung in saure und neutrale Anteile wurden 10,6 mg Keto-carbonsäure XVII vom Schmp. 235° erhalten.

11-Oxo-dehydro-norcholan (XVIII)

250,5 mg 11,12-Dioxy-dehydro-norcholan in 20 ccm Äthanol wurden mit 2 ccm conc. Salzsäure versetzt, 1 Std. zum Sieden erhitzt, mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Der Rückstand der ätherischen Lösung (222,0 mg) wurde in Benzin aufgenommen und an einer Säule von Aluminiumoxyd (100: 14 mm) adsorbiert. Es wurde mit je 10 ccm Lösungsmittel eluiert, dabei wurden folgende Fraktionen erhalten:

			mg		
1 + 2)	Benzin		51,8	Schmp.	65/70°
3 — 5)	„		23,6	„	105/108°
6 + 7)	Benzin/Benzol	4 : 1	9,6	„	105/108°
8 + 9)	„		2,2	Öl	
10 — 13)	Benzin/Benzol	1 : 1	5,6	Öl	
14 + 15)	„		13,3	Schmp.	195/200°
16 — 19)	Benzin/Benzol	1 : 3	59,9	„	200/202°
20 — 26)	Benzol		58,2	„	200/202°
27)	Benzol/Methanol	9 : 1	18,7	Öl	

Die Fraktionen 1 und 2 ergaben nach Umlösen aus Äthanol $\Delta^{9,11}$, $\Delta^{12,23}$-Dehydro-norcholadien (VII) vom Schmp. 85/86°. Dieser Kohlenwasserstoff ist identisch mit demjenigen, der bei der Oxydation von Dehydro-norcholen mit Selendioxyd erhalten wurde.

$C_{23}H_{34}$ Ber. C 88,96 H 11,04
Gef. » 88,70 » 11,04

Die Fraktionen 3—7 (29,6 mg) wurden aus verd. Äthanol umgelöst und ergaben 11-Oxo-dehydro-norcholan (XVIII) in prismatischen Nadeln vom Schmp. 110°. Es liefert mit Hydroxylamin-acetat kein Oxim und ist beständig gegen alkoholische Salzsäure in der Siedehitze.

$C_{23}H_{36}O$ Ber. C 84,06 H 11,04
Gef. » 84,60 » 11,31

Die Fraktionen 14—26 (131,4 mg) bestanden aus reinem Ausgangsmaterial.

Versuche zur Synthese des „Steranthrens", 1: 5-Propyl-3-methyl-cholanthren

Von *Heinz Dannenberg*

(Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie, Tübingen)

(Mit 3 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 10. November 1949)

Unter den krebserzeugenden Kohlenwasserstoffen nimmt das 3-Methyl-cholanthren (II) eine Sonderstellung ein, denn einmal liegt in ihm (neben Benzpyren) die höchstwirksame Verbindung aller bisher geprüften Kohlenwasserstoffe vor, und zum anderen steht es in naher Verwandtschaft zu der physiologisch wichtigen Verbindungsklasse der Steroide, zu der die Sterine, Gallensäuren, Hormone der Nebennierenrinde, männlichen und weiblichen Sexualhormone und das Vitamin D gehören. Diese Beziehung führte zu der arbeitshypothetischen Frage (Cook und Dodds), ob im Organismus unter bestimmten Bedingungen mit einem Übergang von Steroiden in kanzerogene Verbindungen zu rechnen sei[1]). Die experimentelle Prüfung dieser Hypothese konnte grundsätzlich auf zwei verschiedenen Wegen erfolgen:

1. durch Versuche zur Isolierung von lipoidlöslichen, krebserzeugenden Stoffen aus Krebsgewebe oder aus von Krebs nicht befallenen Organen bzw. Körperflüssigkeiten krebskranker Menschen. Obwohl viele Untersuchungen in dieser Richtung unternommen worden sind, ist der Nachweis des Auftretens derartiger Verbindungen in Organen bis heute noch nicht geglückt[2]),

2. durch systematische Darstellung geeigneter Abwandlungsprodukte von Steroiden und deren Prüfung auf kanzerogene Wirksamkeit.

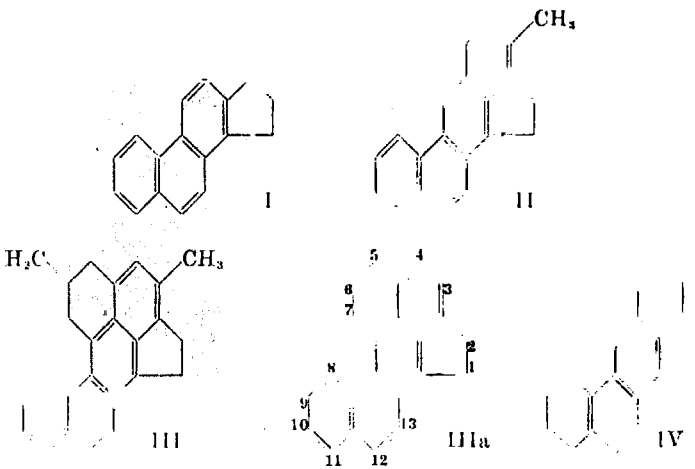
Bei Prüfung des zweiten Weges ist zu überlegen, welche Ringsysteme als Dehydrierungsprodukte der einzelnen Gruppen der Steroide auftreten können. Dabei ergibt sich, daß die Steroidhormone — wenn man von intermediär erfolgenden Aufbauvorgängen[3]) absieht — nur in Dehydrierungsprodukte übergehen können, die sich von den aromatischen Grundsystemen 1,2-Cyclopenteno-phenanthren (I) oder Chrysen

[1]) Zusammenfassung und Literatur: A. Butenandt, Arch. exper. Pathol. Pharmakol. **190**, 74 (1938); Angew. Chem. **53**, 345 (1940).

[2]) A. Butenandt, Vortrag auf dem Internisten-Kongreß, Wiesbaden, April 1949, Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin **55**, 342 (1949).

[3]) L. F. Fieser, Bicentennial Conference, University of Pennsylvania (1941 ?).

ableiten, da die Steroidhormone keine oder zu kurze Seitenketten haben, die eine Angliederung eines weiteren Ringes bei der Aromatisierung ermöglichen würden. Da jedoch alle Steroidhormone eine oder zwei anguläre Methylgruppen besitzen, die beim Übergang in den aromatischen Kohlenwasserstoff entweder abgespalten werden, gegebenenfalls aber auch bei dem Aromatisierungsprozeß unter Wanderung zum Auftreten methylhomologer Verbindungen führen könnten, war die Prüfung methylsubstituierter 1,2-Cyclopenteno-phenanthrene auf krebserzeugende Wirksamkeit erstrebenswert[1])[2]).



Steroide mit einer Seitenkette, in der mindestens drei C-Atome in gerader Kette angeordnet sind, vermögen bei der Dehydrierung nicht nur unter Verlust der Seitenkette Derivate des aromatischen Grundkohlenwasserstoffs 1,2-Cyclopenteno-phenanthren (I) zu bilden, sondern auch (unter Verwendung der Seitenkette zur Angliederung eines neuen Ringes) in Verbindungen des aromatischen Grundkörpers Cholanthren überzugehen. Dieser Fall ist verwirklicht durch Umwandlung von Gallensäuren und Sterinen (Desoxycholsäure, Cholesterin) in 3-Methyl-cholanthren (II).

Für Sterine, die eine Seitenkette besitzen, in der mindestens 6 C-Atome geradlinig miteinander verknüpft sind, wäre ein zweifacher Ringschluß denkbar unter Ausbildung einer Verbindung, die sich von einem aromatischen Grundkohlenwasserstoff mit 6 Ringen ableitet. Im Falle des Cholesterins würde sich im Verlauf solcher Reaktion die hypothetische

[1]) A. Butenandt und L. A. Suranyi, B. 75, 597 (1942); A. Butenandt, H. Dannenberg und D. von Dresler, Z. Naturforschg. 1, 153, 222, 227 (1946), 4b, 69, 77 (1949); A. Butenandt, Angew. Chem. 56, 221 (1943).

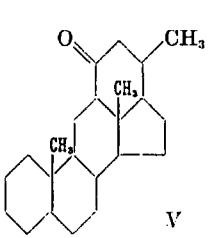
Verbindung III ergeben, die von W. Bergmann[5]) als „Steranthren" bezeichnet worden ist. Nach den empirischen Gesetzmäßigkeiten über die Zusammenhänge zwischen Konstitution und physiologischer Wirksamkeit bei substituierten 1,2-Benz-anthracenen, dessen Ringsystem (IV) auch im Skelett des „Steranthrens" enthalten ist, sollte der bisher unbekannte Kohlenwasserstoff eine starke krebserzeugende Wirksamkeit aufweisen, denn alle 4 „wirksamen" Stellen des 1,2-Benzanthracens, nämlich 5, 6, 9 und 10, wären im Steranthren substituiert[5]). Die Darstellung dieses Kohlenwasserstoffes aus Sterinen oder durch Synthese erscheint daher von großem Interesse.

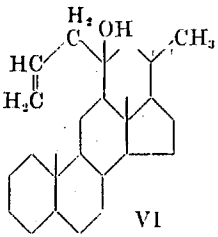
Zur Vereinfachung der Nomenklatur sei der Vorschlag gemacht, den Namen „Steranthren" dem Grundkohlenwasserstoff IIIa zuzuteilen und bei der Numerierung der C-Atome wie beim Cholanthren von der Dimethylenbrücke auszugehen. Die von W. Bergmann postulierte Verbindung III würde dann als 3,6-Dimethyl-steranthren zu bezeichnen sein. Auf die Isomeriemöglichkeiten, die sich durch verschiedene Lagen der Doppelbindungen ergeben, soll in einer späteren Arbeit eingegangen werden.

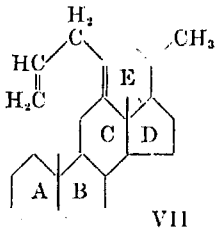
Die vorliegende Arbeit wurde 1942, im Einvernehmen mit Dr. W. Bergmann, New Haven, begonnen mit dem Ziel, das Steranthren oder Methylhomologe des Steranthrens darzustellen. Dieses Ziel wurde bis jetzt noch nicht erreicht, die Arbeiten in dieser Richtung werden fortgesetzt. Im folgenden wird aus dem umfangreichen bisher vorliegenden Versuchsmaterial die Darstellung des 5-Propyl-3-methyl-cholanthrens (VIII) aus Steroiden und durch Synthese beschrieben. Dieser Kohlenwasserstoff trägt eine Propyl-Seitenkette an derjenigen Stelle des Grundsystems Cholanthren, an der sich der Rest der am C_{17} stehenden Seitenkette der Sterine befinden würde, falls sich die am 1,2-Cyclopenteno-phenanthren-System stehende Seitenkette zuerst zum Cholanthrenskelett schließen würde.

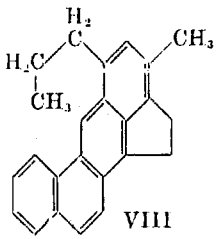
Im Hinblick auf die geglückte Darstellung des Methyl-cholanthrens aus Steroiden reizte auch beim „Steranthren" der Versuch, diesen Kohlenwasserstoff durch Dehydrierung entsprechender Steroide darzustellen. Da die Dehydrierung von Steroiden mit der intakten Seitenkette der Sterine von vornherein wenig Aussicht auf Erfolg versprach, weil erfahrungsgemäß die Seitenkette unter den Bedingungen der Dehydrierung meist vollkommen abgespalten wird, wurde als Ausgangsmaterial ein Dehydronorcholen-Derivat mit einer Seitenkette gewählt, die sich während der Dehydrierung möglicherweise zum sechsten Ring des Steranthren-Systems schließen lassen müßte. Solche Voraussetzungen schienen erfüllt zu sein vom 23-Oxy-23-allyl-dehydronorcholan (VI) (Sterin-numerierung) bzw. seinem Wasserabspaltungsprodukt: 23-Allyl-dehydronorcholen (VII).

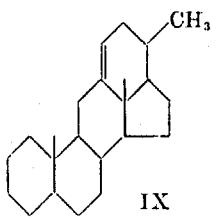
[5]) Z. Krebsforschg. **48**, 546 (1939).


V

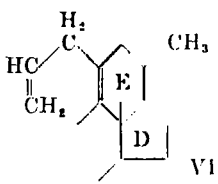

VI

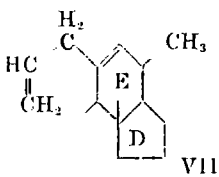

VII

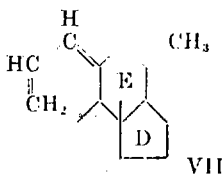

VIII


IX

Das 23-Oxy-23-allyl-dehydronorcholan (VI) wurde dargestellt durch Umsetzung von 23-Oxo-dehydronorcholan (V)[6] mit Allylmagnesium-bromid nach Grignard. Durch Erhitzen mit Phosphoroxychlorid in Pyridin wurde das Carbinol unter Abspaltung von Wasser in 23-Allyl-dehydronorcholen (VII) übergeführt. Dieser ölige Kohlenwasserstoff stellte wahrscheinlich ein Gemisch von isomeren Verbindungen dar, die nicht voneinander getrennt werden konnten und die sich im Sinne der Formeln VIIa—VIIc voneinander unterscheiden können.


VIIa


VIIb


VIIc

Das 23-Allyl-dehydronorcholen müßte — ebenso wie das Dehydronorcholen (IX) — durch Dehydrierung in ein Cholanthren-derivat übergeführt werden können; falls die Tendenz zur Bildung des Steranthren-Systems genügend groß ist, bestand außerdem noch die Möglichkeit, daß sich die Doppelbindung der Allyl-Seitenkette unter Ringbildung aufrichten würde. Diese Erwartung wurde jedoch nicht erfüllt. Das 23-Allyl-dehydronorcholen ergab bei der Dehydrierung mit Selen

[6]) A. Butenandt und H. Dannenberg, A. 568, 83 (1950).

zur Hauptsache einen gelben, in Lösung blauviolett fluoreszierenden Kohlenwasserstoff $C_{21}H_{22}$, der durch ein in schwarzroten Nädelchen krystallisierendes Pikrat charakterisiert wurde. Dieser Kohlenwasserstoff erwies sich als 5-Propyl-3-methyl-cholanthren (VIII) (Cholanthren-Numerierung); seine Konstitution wurde durch Synthese gesichert.

Das Absorptionsspektrum des 5-Propyl-3-methyl-cholanthrens ist in seinen Hauptbanden in Tab. 1 wiedergegeben. Aus dem Vergleich mit den Spektren des Cholanthrens und einiger Methylhomologe ergibt sich, daß es im Vergleich zu demjenigen des Cholanthrens um 3—5mμ nach Rot verschoben und beinahe identisch ist mit demjenigen des 3,5-Dimethyl-cholanthrens.

Tab. 1

Verbindung	Lösungsmittel		Hauptmaxima A	B	C	D
Cholanthren[7])	Äthanol	mμ ε	261,5 40 000	274 40 000	284,5 63 000	295 80 000
3-Methyl-cholanthren[7])	Äthanol	mμ ε	262 31 500	274 40 000	284 63 000	297 80 000
5-Propyl-3-methyl-cholanthren	Äther	mμ ε	266 45 000	277 39 000	289 68 000	$\sim$ 300 $>$ 70 000
3,5-Dimethyl-cholanthren[8])	Äthanol	mμ ε	265 40 000	277 35 500	288 65 000	300 87 000
Dehydrierungsprodukt $C_{24}H_{30}$ 172°	Äther	mμ ε	261 44 000	(275) (42 000)	$\sim$ 285 $\sim$ 65 000	$\sim$ 296 $>$ 74 000

Bei der Selendehydrierung des 23-Allyl-dehydronorcholens wurde in kleiner Menge noch ein dunkelgelber Kohlenwasserstoff der wahrscheinlichen Zusammensetzung $C_{24}H_{20}$ vom Schmp. 171—173° isoliert, dessen Konstitution bis jetzt noch nicht bestimmt worden ist. Das Absorptionsspektrum dieses Kohlenwasserstoffes hat größere Ähnlichkeit mit demjenigen des Cholanthrens als mit demjenigen des 5-Propyl-3-methyl-cholanthrens (s. Tab. 1).

Physiologische Prüfung

Die von H. Friedrich-Freksa durchgeführte Untersuchung des 5-Propyl-3-methyl-cholanthrens auf kanzerogene Wirksamkeit ergab den überraschenden Befund, daß dieser Kohlenwasserstoff die hohe Wirksamkeit des 3-Methyl-cholanthrens eingebüßt hat. Das 5-Propyl-3-methyl-cholanthren wirkt nicht mehr oder nur noch schwach krebserzeugend.

[7]) L. Fieser und E. B. Hershberg, Am. Soc. 60, 940 (1938).
[8]) B. Riegel, J. G. Burr, M. A. Kulico und M. H. Gold, Am. Soc. 70, 1073 (1948).

Als Versuchstiere dienten Mäuse des „Bl-H-Stammes" mit bekannter Krebsbelastung und einem gegenüber Methyl-cholanthren und Benzpyren festgelegten Reaktionsverhalten. Die Prüfung erfolgte im Pinselungs- und Injektionsversuch[9]).

Pinselung. 0,2proc. Benzollösung, 2mal wöchentlich 1 Tropfen auf die Nackenhaut. Von 5♂♂ und 3♀♀ haben nur 3♂♂ und 1♀ länger als 6 Monate gelebt. Tumoren an der Pinselungsstelle wurden nicht beobachtet. (Bei gleichartiger Verabfolgung von Methyl-cholanthren traten nach 6 Monaten bei 8 von 10 Tieren Geschwülste auf[9]).

Injektion. Einmal 5 mg Substanz in 0,5 ccm Sesamöl an 5♂♂. Diese starben 6 Monate nach der Injektion an einer Infektion, ohne daß bis dahin Tumoren an der Injektionsstelle beobachtet worden waren.

Synthese des 5-Propyl-3-methyl-cholanthrens (VIII).

Als Ausgangsmaterial diente das 3′-Oxo-3,4-dihydro-1,2-cyclopenteno-phenanthren (X)[10]), das durch Dehydrierung mit einem 22proc. Platin-Kohle-Katalysator[11]) zu 70% in das 3′-Oxo-1,2-cyclopenteno-phenanthren (XI)[12]) übergeführt wurde. Als Nebenprodukt bei der Dehydrierung entstand stets 1,2-Cyclopenteno-phenanthren (I).

Tab. 2

Dehydrierung von 3′-Oxo-3,4-dihydro-1,2-cyclopenteno-phenanthren (X) zu 3′-Oxo-1,2-cyclopenteno-phenanthren (XI) und 1,2-Cyclopenteno-phenanthren (I)

Lösungsmittel	Temp.	Zeit (min)	% Pt-Kohle auf Keton X	% Keton (XI)	% K.W. (I)
α-Methyl-naphthalin	240° (Sdp.)	60	21	untrennb. Gemisch mit Keton X	
„	240° (Sdp.)	120	21	29	45
ohne	265°	10	22	39	53,7
„	220—225°	20	10	56	40
„	220—225°	7	9	68,5	25
„	220—225°	3	9	70,5	nicht bestimmt

Die Tab. 2 gibt einen Überblick über die Abhängigkeit der Ausbeute an Keton XI und Kohlenwasserstoff I von den gewählten Versuchsbedingungen. Fig. 1 gibt das Absorptionsspektrum des Ausgangsketons X und des dehydrierten Ketons XI wieder.

[9]) Über Versuchstiere und Versuchstechnik: H. Friedrich-Freska, Biol. Zbl. 60, 498 (1940).

[10]) W. S. Johnson und J. W. Petersen, Am. Soc. 67, 1366 (1945).

[11]) R. P. Linstead und S. L. S. Thomas, Soc. 1940, 1127.

[12]) W. E. Bachmann und Kloetzel, Am. Soc. 59, 2207 (1937).

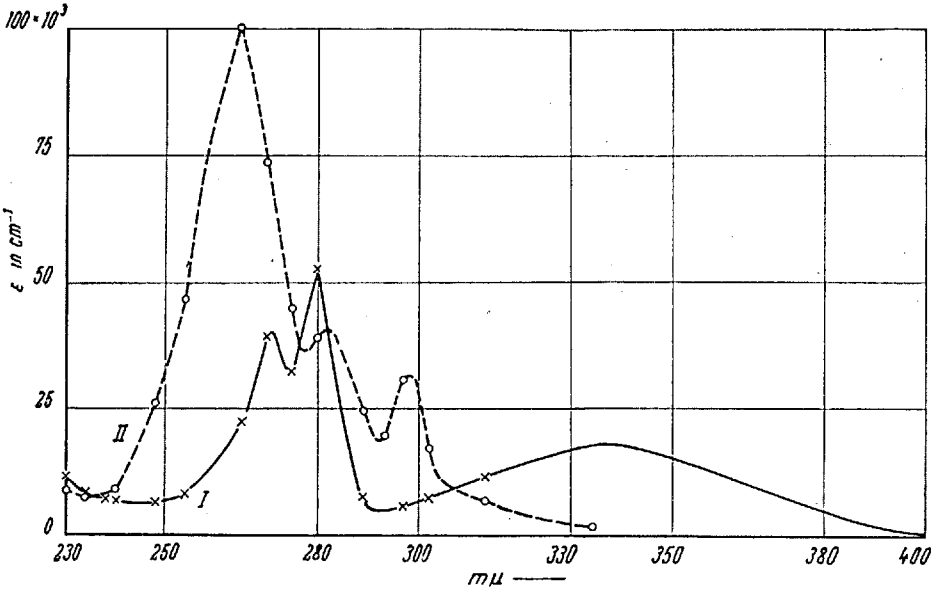
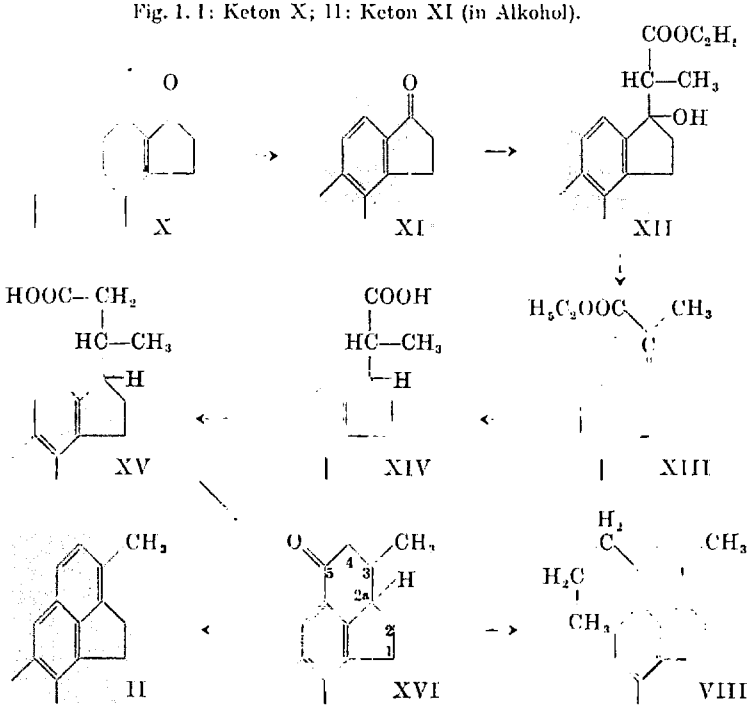


Fig. 1. I: Keton X; II: Keton XI (in Alkohol).



Die Umsetzung des 3'-Oxo-1,2-cyclopenteno-phenanthrens mit α-Brompropionsäure-äthylester nach Reformatsky ergab zu 50% den α-(3'-Oxy-1,2-cyclopenteno-phenanthryl-3')-propionsäure-äthylester (XII), dessen Absorptionsspektrum (s. Fig. 2 und Tab. 3) demjenigen des Grundkohlenwasserstoffes 1,2-Cyclopenteno-phenanthren, mit dem es im chromophoren System übereinstimmt, sehr ähnlich ist[13]). Aus den nach Abtrennung des krystallisierten Oxy-esters XII zurückbleibenden öligen Anteilen konnte durch Behandlung mit Salzsäure in Methanol ein einheitlicher α-(1,2-Cyclopenteno-phenanthryliden-3')-propionsäure-äthylester (XIII) Schmp. 131° erhalten werden (Absorptionsspektrum s. Fig. 2 und Tab. 3). Destillation des krystallisierten Oxy-esters XII führte unter Wasserabspaltung zu einem Gemisch von Estern (XIII). Krystallisate, die aus diesem Gemisch durch fraktionierte Krystallisation gewonnen wurden, zeigten das gleiche Absorptionsspektrum wie der ungesättigte Ester vom Schmp. 131° (s. Tab. 3). Offenbar handelt es sich bei diesem Gemisch um eine Äthylen-Isomerie entsprechend den Formeln XIIIa und XIIIb.

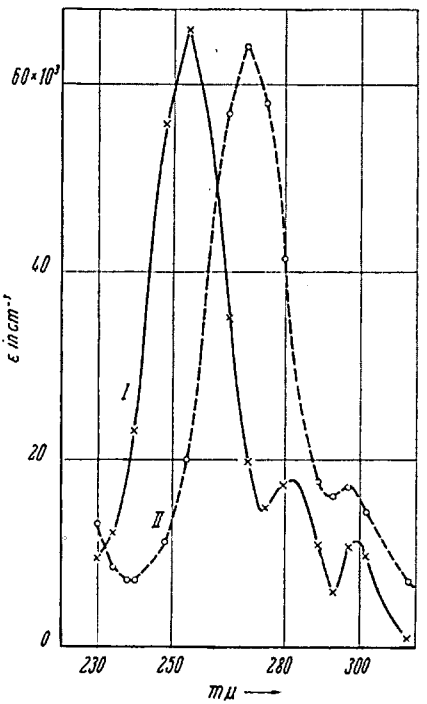
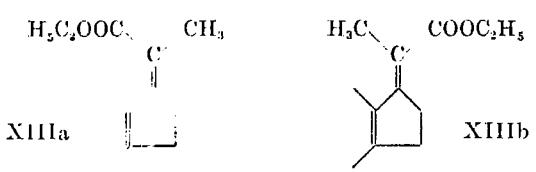


Fig. 2.
I: Ester XII; II: Ester XIII (in Alkohol)



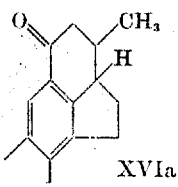
XIIIa XIIIb

[13]) Ein Versuch, das 3'-Oxo-3,4-dihydro-1,2-cyclopenteno-phenanthren (X) mit α-Brompropionsäure äthylester nach Reformatsky umzusetzen, ergab ein öliges Reaktionsprodukt, aus dem weder durch Dehydrierung noch durch Wasserabspaltung, Hydrierung und Verseifung ein krystallisierter Stoff erhalten werden konnte. Die gleiche Beobachtung wurde von B. Riegel, S. Siegel und D. Kritchevsky, Am. Soc. 70, 2950 (1948) gemacht.

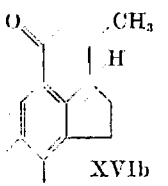
Die Hydrierung dieses Gemisches ergab zu 65% den α-(1,2-Cyclopenteno-phenanthryl-3′)-propionsäure-äthylester (Absorptionsspektrum s. Tab. 3). Der Ester ließ sich schwer verseifen; nach mehrstündigem Kochen mit methanolischer Kalilauge wurden noch große Mengen Ausgangsmaterial isoliert. Dagegen konnte mit äthanolischer Natronlauge nach 2stündigem Kochen die freie Säure (XIV) zu 87% gewonnen werden.

Die Kettenverlängerung an dieser Säure nach der Methode von Arndt und Eistert durch Umsetzung des Säurechlorids mit Diazomethan führte über das nicht isolierte Diazoketon in einer Ausbeute von 59% zu dem öligen β-(1,2-Cyclopenteno-phenanthryl-3′)-buttersäure-äthylester, der durch methanolische Kalilauge zur freien Säure XV verseift wurde (Absorptionsspektrum s. Tab. 3).

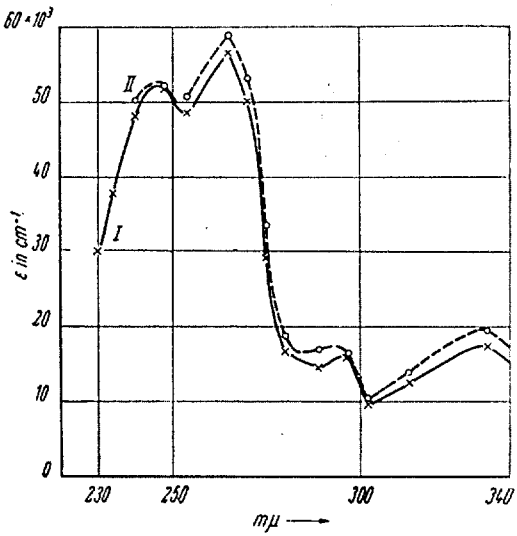
Bei der Cyclisierung der Säure XV über ihr Säurechlorid mit Zinntetrachlorid in Benzol entstand ein Gemisch von 2 isomeren 5-Oxo-3-methyl-2a,3,4,5-tetrahydro-cholanthrenen (XVI), die durch Chromatographie an Aluminiumoxyd und fraktionierte Krystallisation voneinander getrennt werden konnten. Die beiden isomeren Ketone (XVIa und b) können sich nur durch die Stellung des H-Atoms und



XVIa



XVIb



der CH_3-Gruppe an den C-Atomen 2a und 3 des Cholanthrengerüstes voneinander unterscheiden, denn ihre Absorptionsspektren sind beinahe identisch (s. Fig. 3 und Tab. 3); außerdem lassen sich beide Ketone durch Reduktion nach Clemmensen und anschließende Dehydrierung mit Platin-Kohle in einer Ausbeute von über 70% in 3-Methyl-cholanthren (II) überführen.

Fig. 3. I: Keton XVI, Schmp. 165°
II: Keton XVI, Schmp. 181°
(in Alkohol)

Die Einwirkung von n-Propyl-magnesiumjodid auf die benzolische Lösung des Ketons XVI und anschließende Dehydrierung des nicht isolierten n-Propyl-carbinols mit Platin-Kohle bei 260° ergab das 5-Propyl-3-methyl-cholanthren. Der in Lösung blauviolett fluorescierende Kohlenwasserstoff krystallisierte in gelben Nädelchen und ließ sich in ein in schwarzroten Nädelchen krystallisierendes Pikrat überführen. Sowohl der Kohlenwasserstoff als auch das Pikrat gaben im Mischschmelzpunktsversuch keine Depression mit den entsprechenden Präparaten, die durch Selendehydrierung von 23-Allyl-dehydronorcholen hergestellt worden waren. Die Absorptionsspektren der beiden Kohlenwasserstoffe waren identisch.

Absorptionsspektren

Die Absorptionsspektren wurden aufgenommen mit einem Doppelmonochromator nach R. W. Pohl. Als Lichtquelle diente eine Quecksilber-dampflampe. Die Methode gestattet nur die Bestimmung von Meßpunkten, die durch die Linien des Quecksilberspektrums gegeben sind; dadurch können Nebenbanden, verdeckte Banden und Feinstruktur nicht immer erkannt werden.

Tab. 3 gibt eine Zusammenstellung der Absorptionsdaten für die Hauptbande der synthetisierten Verbindungen. Bei sämtlichen Stoffen, die als chromophores System nur das Phenanthren- bzw. das 1,2-Cyclopenteno-phenanthren-System aufweisen, liegt das Maximum der Hauptbande zwischen 254 und 257 mμ

Tab. 3. Absorptionsdaten der Hauptbanden

Nr.	Formel	Lösungsmittel	λ_{max} in mμ	ε
1	XII	Äthanol	254	66 000
2	XIV (Äthylester)	Äthanol	256	66 000
3	XV (Äthylester)	Äther	257	60 000
4	XV	Äther	257	62 000
5	XIII Schmp. 131°	Äthanol	270	64 000
6	XIII Schmp. 93°	Äthanol	272	68 500
7	XI	Äthanol	265	100 000
8	XVI Schmp. 165°	Äthanol	246, 265	52 000, 57 000
9	XVI Schmp. 181°	Äthanol	247, 264	53 000, 59 000

(ε = 60 000—66 000) (No. 1—4). Diese Daten entsprechen denjenigen für das 1,2-Cyclopenteno-phenanthren (I) selbst: λ_{max} = 257 mμ, ε = 66 000 in Äthanol[14]).

Treten eine C,C-Doppelbindung und eine Carboxylgruppe in Konjugation zum Phenanthren-System, und zwar in 3'-Stellung des 1,2-Cyclopenteno-phenanthrens, also in 2-Stellung des Phenanthrens, so wird die Hauptbande bei gleicher Intensität um etwa 15 mμ nach Rot verschoben (Nr. 5 und 6).

Einen größeren Einfluß auf das Spektrum üben Oxo-gruppen aus, die in Konjugation zum Phenanthren-System treten. 3'-Oxo-1,2-cyclopenteno-phenanthren (Nr. 7; Fig. 1), das man als ein 2-Oxo-phenanthren betrachten kann, hat eine schmale Absorptionsbande mit dem bemerkenswert hohen Extinktionskoeffizienten 100 000. Die Spektren der isomeren 5-Oxo-3-methyl-2a,3,4,5-tetrahydrocholanthrene (Nr. 8 und 9, Fig. 3), die man als 3-Oxo-phenanthrene auffassen kann, weisen dagegen eine ganz andere Struktur auf: Die Hauptbande ist sehr breit und hat 2 Maxima um 246 und um 265 mμ, außerdem tritt bei etwa 334 mμ noch eine Bande hoher Intensität deutlich hervor. Ähnliche Unterschiede sind bei den Absorptionsspektren stellungsisomerer Ketone der Naphthalinreihe bekannt[15]), sie können zur Ermittlung der Konstitution von isomeren Ketonen dienen.

Herrn Prof. Butenandt danke ich für die stete Förderung der vorliegenden Arbeit.

Beschreibung der Versuche

5-Propyl-3-methyl-cholanthren aus 23-Oxo-dehydro-norcholan

(Gemeinsam mit *Dorothee von Dresler*)

23-Oxy-23-allyl-dehydronorcholan (VI)

Zu einer reagierenden Grignard-Mischung von 100 mg Magnesium und 0,1 ccm frisch destilliertem Allylbromid in 5 ccm abs. Äther wurde im Laufe von ½ Std. eine Lösung von 152 mg 23-Oxo-dehydronorcholan[6]) (V) und 0,5 ccm Allylbromid in 10 ccm Äther hinzugetropft. Die Reaktion verlief schon bei Zimmertemperatur. Zur Vervollständigung der Umsetzung wurde nach 1 Std. noch 2 Std. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Danach wurde der Äther abdestilliert, der Rückstand mit Eis und verd. Salzsäure zersetzt und ausgeäthert. Der getrocknete Rückstand der ätherischen Lösung wurde in Hexan aufgenommen und an Aluminiumoxyd (nach Brockmann) chromatographiert. Es wurde eluiert mit Hexan, Hexan/Benzol 3 : 1 und Benzol. Der Rückstand der Hexan-Benzol 3 : 1-Fraktion (101 mg) krystallisierte beim Verreiben mit Aceton. Er wurde aus wenig Aceton und Methanol umgelöst und ergab 60 mg 23-Oxy-23-allyl-dehydronorcholan (VI) vom Schmp. 100—101°. Die Verbindung krystallisiert nur langsam und ist schwer rein zu erhalten. Zur Weiterverarbeitung wurde daher stets der ölige Ätherrückstand ohne weitere Reinigung verwendet.

$C_{26}H_{34}O$ Ber. C 84,26 H 11,42
Gef. » 84,20 » 11,42

[14]) W. V. Mayneord und E. M. F. Roe. Proc. Royal Soc. London, Ser. A. **152**, 299 (1935).

[15]) A. L. Wilds, L. W. Beck, W. J. Close, C. Djerassi, J. A. Johnson jr., Th. L. Johnson und C. H. Shunk, Am. Soc. **69**, 1985 (1947).

5-Propyl-3-methyl-cholanthren (VIII)

1,01 g 23-Oxy-23-allyl-dehydronorcholan (öliges Rohprodukt) wurden in 40 ccm Pyridin gelöst, mit 2 ccm Phosphoroxychlorid versetzt und 20 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmischung in Eiswasser und verd. Salzsäure gegossen und ausgeäthert. Der Äther wurde noch einmal mit verd. Salzsäure geschüttelt, mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand der ätherischen Lösung betrug 978 mg Öl. Das Wasserabspaltungsprodukt wurde mit 3 g Selen in einem Salpeterbad langsam auf 320° erhitzt und die Reaktionsmischung 48 Std. bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Erkalten wurde in Äther aufgenommen, der Äther wurde mehrfach mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Rückstand der ätherischen Lösung betrug 703 mg eines Öles, das im UV-Licht stark blauviolett fluorescierte. Das getrocknete Öl wurde in Hexan gelöst und an Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit UV-Licht konnte beim Eluieren eine Aufteilung in verschiedene Fraktionen auf Grund der Fluorescenz erfolgen.

1. Benzin	147 mg	keine Fluorescenz
2. Benzin	247 mg	starke blauviolette Fluorescenz
3. Benzin/Benzol 3 : 1	137 mg	„ „ „
4. Benzin/Benzol 1 : 1	33 mg	keine Fluorescenz
5. Benzin/Methanol 1 : 1	122 mg	„ „

Die Fraktionen 2 und 3 wurden vereinigt und noch einmal in Benzinlösung an Aluminiumoxyd chomatographiert. Es wurde mit Benzin und Benzin-Benzol 3 : 1 jeweils in 10-ccm-Portionen eluiert. Auf diese Weise wurden krystallisierte Fraktionen erhalten. Die ersten Fraktionen ergaben nach Umlösen aus Aceton oder Äthanol 20,8 mg 5-Propyl-3-methyl-cholanthren vom Schmp. 134—135° in gelben Nadeln oder Prismen. Das Spektrum dieses Kohlenwasserstoffs (Tab. 1) ist ähnlich demjenigen des Methyl-cholanthrens.

$C_{24}H_{22}$ Ber. C 92,85 H 7,15
Gef. » 92,76 » 7,30

Wird der Kohlenwasserstoff mit der äquivalenten Menge Pikrinsäure in wenig Benzol gelöst, so krystallisiert bei vorsichtiger Zugabe von Benzin das Pikrat in schwarzroten Nädelchen vom Schmp. 158—160°.

$C_{24}H_{22}$, $C_6H_3O_7N_3$ Ber. C 66,78 H 4,67
Gef. » 66,64 » 4,75

In den späteren Fraktionen des Chromatogramms wurde noch in geringerer Menge ein dunkelgelber Kohlenwasserstoff vom Schmp. 171—173° erhalten (4,4 mg) (Spektrum s. Tab. 1).

$C_{24}H_{20}$ Ber. C 93,46 H 6,54
Gef. » 93,36, 92,73 » 6,07, 6,41

5-Propyl-3-methyl-cholanthren durch Synthese

3'-Oxo-1,2-cyclopenteno-phenanthren (XI)

1,19 g 3'-Oxo-3,4-dihydro-1,2-cyclopenteno-phenanthren (X) wurden mit 104 mg 22proc. Platin-Kohle[9]) unter Kohlendioxyd gerade so hoch erhitzt, daß eine Schmelze entstand (220—225°), und es wurde 3 Min. auf dieser Temperatur gehalten. Das Reaktionsgut wurde grob zerkleinert und aus einer Hülse mit Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Lösung wurde eingeengt und mit Äthanol versetzt. Es krystallisierten 499 mg 3'-Oxo-1,2-cyclopenteno-

phenanthren (XI) vom Schmp. 198°. Die Mutterlauge wurde zur Trockne gebracht und der Rückstand mit Benzin (Sdp. 100—120°) ausgekocht, dabei geht 1,2-Cyclopenteno-phenanthren (I), das stets als Nebenprodukt entsteht, in Lösung, während das Keton ungelöst bleibt. Durch Umlösen aus Chloroform-Äthanol wurden so weitere 339 mg 3'-Oxo-1,2-cyclopenteno-phenanthren erhalten Gesamtausbeute 70,5% d. Th., Spektrum s. Fig. 1, Tab. 3.

Eine andere Methode zur Trennung von 3'-Oxo-1,2-cyclopenteno-phenanthren und 1,2-Cyclopenteno-phenanthren beruht auf der verschiedenen Adsorption der beiden Stoffe an Aluminiumoxyd. Das rohe Dehydrierungsprodukt mit Katalysator wird in einem Achatmörser fein gepulvert und trocken auf eine Säule von Aluminiumoxyd, die mit Benzin hergestellt worden ist, gegeben. Dann wird mit Benzin/Benzol 1:1, Benzol und Aceton eluiert. Die Benzin/Benzol-Fraktion und die ersten Anteile der Benzol-Fraktion enthalten reines 1,2-Cyclopenteno-phenanthren, die späteren Anteile der Benzolfraktion und die Aceton-Fraktion enthalten reines 3'-Oxo-1,2-cyclopenteno-phenanthren.

α-(3'-Oxy-1,2-cyclopenteno-phenanthryl-3')-propionsäure-äthylester (XII)

1,31 g 3'-Oxo-1,2-cyclopenteno-phenanthren (XI) wurden in einer Mischung von 40 ccm abs. Benzol und 30 ccm abs. Äther mit 2 g Zinkwolle, 1,8 ccm frisch destilliertem α-Brom-propionsäure-äthylester und einem Körnchen Jod auf dem Wasserbad am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das Keton ging, nachdem die Reaktion eingesetzt hatte, langsam in Lösung; gleichzeitig bildete sich ein Niederschlag. Nach einer Stunde wurden 1 g Zinkwolle und 1 ccm α-Brompropionsäure-äthylester zugesetzt und die Mischung weitere 3 Stunden gekocht. Dann wurde die Reaktionslösung mit Wasser und verd. Essigsäure zersetzt und mit Benzol ausgeschüttelt. Die benzolische Lösung wurde mit verd. Ammoniak und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand der Benzol-Lösung stellte ein hellgelbes, dickflüssiges Öl dar, das in Benzin (Sdp. 100—120°) gelöst wurde. Nach einiger Zeit krystallisierten 501 mg von XII in seidigen Nadeln, die, noch einmal aus Benzin umgelöst, einen Schmp. von 134 bis 135° zeigten. Absorptionsspektrum s. Fig. 2 und Tab. 3.

$C_{22}H_{22}O_3$ Ber. C 79,02 H 6,63
Gef. » 79,01 » 6,58

Die öligen Mutterlaugen wurden vereinigt und an Aluminiumoxyd in Petroläther chromatographiert. Es wurde eluiert mit Petroläther, Petroläther/Benzol 1:1, Benzol und Aceton. Die Fraktionen Petroläther/Benzol 1:1 und Benzol krystallisierten beim Verreiben mit Benzin und ergaben nach Umlösen aus Benzin weitere 433 mg Oxy-ester XII vom Schmp. 134—135°. Gesamtausbeute 934 mg = 49,7 % d. Th.

Die Petroläther-Fraktion des Chromatogramms (706 mg Öl) bestand aus einem Gemisch von ungesättigten Estern, die aus dem Oxy-ester vom Schmp. 134—135° durch Wasserabspaltung entstanden waren. Die Fraktion wurde zur Reinigung bei etwa 3 mm destilliert. Nach einem geringen dünnflüssigen Vorlauf bei 200—210° (Luftbadtemperatur) ging die Hauptmenge bei 260—270° über. Das ölige, klare Destillat krystallisierte zum Teil, die öligen Anteile wurden an der Luft sofort trübe.

α-(1,2-Cyclopenteno-phenanthryliden-3')-propionsäure-äthylester (XIII)

1. 275 mg ölige Petroläther-Fraktion des Chromatogramms wurden mit 10 ccm Methanol und 1 ccm conc. Salzsäure 2 Std. zum Sieden erhitzt, dann wurde die Reaktionslösung in Wasser gegossen und ausgeäthert. Es wurden

209 mg Neutralanteile erhalten, die nach Umlösen aus Methanol 103 mg des Esters XIII vom Schmp. 123—124° ergaben. Die reinsten Präparate schmolzen bei 130—131°. Das Absorptionsspektrum ist beinahe identisch mit demjenigen des nachstehend beschriebenen ungesättigten Esters vom Schmp. 92—93° (s. Fig. 2 und Tab. 3).

$C_{22}H_{30}O_2$ Ber. C 83,48 H 6,37
Gef. » 83,29 » 6,07

2. 168 mg vorstehend beschriebenen Oxy-esters (XII) wurden in einer kleinen Retorte bei etwa 3 mm Hg destilliert. Das Destillat (138 mg) krystallisierte durch und zeigte einen Schmp. von 60 bis 63°. Durch fraktionierte Krystallisation aus Methanol wurden Fraktionen erhalten, die bei 73—74°, 70—71° und 93—94° schmolzen, aber alle das gleiche Absorptionsspektrum zeigten. Bei weiterem Umlösen der einzelnen Fraktionen aus Benzin und Methanol wurden immer wieder uneinheitlich aussehende Krystallisate erhalten, die zwischen 70 und 94° schmolzen. Eine Fraktion vom Schmp. 92—93° wurde analysiert. Absorptionsspektrum s. Tab. 3.

$C_{22}H_{30}O_2$ Ber. C 83,48 H 6,37
Gef. » 83,81 » 6,18

α-(1,2-Cyclopenteno-phenanthryl-3')-propionsäure-äthylester (XIV)

501 mg α-(3'-Oxy-1,2-cyclopenteno-phenanthryl-3')-propionsäure-äthylester wurden unter etwa 3 mm bei 260—270° destilliert. Das teils krystallisierte, teils ölige Destillat (384 mg) wurde in heißem Methanol gelöst und mit 65 mg vorhydriertem Palladium-oxyd mit Wasserstoff geschüttelt. Das Ausgangsmaterial krystallisierte bei Beginn der Hydrierung aus der gelblichen Lösung aus, ging aber langsam vollkommen in Lösung, die Lösung wurde farblos und dann bildete sich ein weißes Krystallisat. Nach 4 Std. war die Wasserstoffaufnahme praktisch beendet: Verbrauch 25 ccm; berechnet für 1 Mol H_2 27,5 ccm. Die Lösung wurde vom Krystallisat und Katalysator abfiltriert. Der Rückstand wurde zur Abtrennung des Katalysators mit Aceton gewaschen. Die vereinigten Methanol- und Aceton-Filtrate wurden zur Trockne gebracht. Der Rückstand wurde in Petroläther aufgenommen und an Aluminiumoxyd chromatographiert. Durch Eluieren mit Petroläther und Petroläther/Benzol 1:1 wurden 309 mg des Esters von XIV vom Schmp. 74—76° erhalten (65% d. Th., bezogen auf Oxy-ester). Zur Analyse wurde aus Methanol umgelöst, dabei krystallisierte der gesättigte Ester in Blättchen vom Schmp. 76—77°. Absorptionsspektrum s. Tab. 3.

$C_{22}H_{32}O_2$ Ber. C 82,98 H 6,97
Gef. » 82,92 » 7,00

Eine entsprechende Hydrierung in Eisessig als Lösungsmittel lieferte den gleichen Ester, nur war die Wasserstoffaufnahme langsamer.

Säure. 155 mg Ester (Schmp. 74—76°) wurden mit 10 ccm 2 n-ätha nolischer Natronlauge 2 Std. am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Verdünnen mit Wasser und Ausschütteln mit Äther (11 mg Neutralanteile) wurde angesäuert. Nach einigen Stunden wurden die Krystalle abfiltriert: 122 mg rohe Säure (XIV) vom Schmp. 235—240° (86,7% d. Th.). Zur Analyse wurde aus Aceton umgelöst. Die reine Säure krystallisierte in Blättchen und schmolz bei 249—250°.

$C_{20}H_{18}O_2$ Ber. C 82,73 H 6,25
Gef. » 82,60 » 6,24

β-(1,2-Cyclopenteno-phenanthryl-3')-buttersäure (XV)

504 mg der Säure XIV (Rohprodukt vom Schmp. 235—240°) wurden mit 10 ccm thiophenfreiem Benzol und 2 ccm Thionylchlorid auf dem Wasserbad unter Ausschluß von Feuchtigkeit am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Säure ging nur langsam in Lösung. Nach 1 Std. wurde Benzol und überschüssiges Thionylchlorid i. V. abdestilliert; der Rückstand wurde noch einmal mit 5 ccm trokkenem Benzol versetzt und dieses wiederum abdestilliert. Das Säurechlorid wurde nun in 10 ccm abs. Benzol gelöst; diese Lösung wurde im Laufe von 10 Min. zu einer in Eis gekühlten Lösung von Diazomethan in 25 ccm Äther (aus 2 g α-Nitroso-α-methyl-harnstoff) unter dauerndem Umschwenken zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 2 Std. bei 0° und 18 Std. bei 20° gehalten, dann wurde das Lösungsmittel i. V. bei 20° vollkommen abdestilliert. Das krystallisierte Diazoketon wurde ohne weitere Reinigung mit 20 ccm Äthanol und etwas frisch gefälltem und gewaschenem Silberoxyd versetzt. Beim Erhitzen der Mischung zum Sieden ging das Diazoketon nur langsam unter Entwicklung von Stickstoff in Lösung. Nach 30 Min. wurde einmal noch etwas frisches Silberoxyd zugesetzt und die Mischung weitere 2 Std. am Rückfluß gekocht. Dann wurde die Lösung filtriert, das Filtrat auf etwa 5 ccm eingeengt, mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde mit verd. Kalilauge und Wasser gewaschen und getrocknet. Der Rückstand der ätherischen Lösung ergab 460 mg Neutralanteile als hellgelbes Öl, die in Benzin gelöst und an Aluminiumoxyd chromatographiert wurden. Es wurde mit Benzin und Benzin/Benzol eluiert. Die Fraktion Benzin/Benzol 3:1 ergab 343 mg öligen β-(1,2-Cyclopenteno-phenanthryl-3')-buttersäure-äthylester, der nicht krystallisierte. Das Absorptionsspektrum ist identisch mit demjenigen des entspr. Propionsäureesters vom Schmp. 76—77° (s. Tab. 3). Ausbeute 59,4% d. Th.

Verseifung. 277 mg Ester wurde mit 15 ccm 4proc. methanolischer Kalilauge 1 Std. zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde mit Wasser verdünnt und zweimal mit wenig Äther ausgeschüttelt. Die alkalische, wäßrige Lösung wurde mit verd. Salzsäure angesäuert, dabei schied sich zuerst ein Öl ab, das nach Entfernen von überschüssigem Äther durch Abblasen mit Kohlendioxyd krystallisierte. 214 mg rohe Säure XV vom Schmp. 145—150°, 84,6% d. Th. Zur Analyse wurde aus Äthanol und Benzin (Sdp. 100—120°) umgelöst, die Säure krystallisierte dann in Nädelchen vom Schmp. 157—159°.

$C_{21}H_{20}O_2$ Ber. C 82,86 H 6,62
Gef. » 82,75 » 6,53

5-Oxo-3-methyl-2a.3,4,5-tetrahydro-cholanthren (XVI)

250 mg β-(1,2-Cyclopenteno-phenanthryl-3')-buttersäure (XV) (Rohprodukt vom Schmp. 145—150°) wurden in 10 ccm thiophenfreiem Benzol gelöst und durch Zusatz von 500 mg Phosphorpentachlorid durch 1stündiges Stehen bei etwa 20° ins Säurechlorid übergeführt. Dann wurde die Mischung in Eiswasser gekühlt und mit einer Lösung von 1 ccm Zinntetrachlorid in 3 ccm Benzol versetzt. Nach 1 Std. bei 0° wurde mit Eis und verd. Salzsäure zersetzt und mit Benzol ausgeschüttelt. Die benzolische Lösung wurde mit verd. Kalilauge und Wasser gewaschen und getrocknet. Als Rückstand der Benzol-Lösung wurden 209 mg Neutralanteile (89,2% d. Th.) erhalten, die in Benzin-Lösung an Aluminiumoxyd chromatographiert wurden. Es wurde mit Benzin/Benzol-Gemischen in Portionen von 10 ccm eluiert, dabei wurden folgende Fraktionen erhalten:

1.	Benzin/Benzol	11,0 mg ölige Krystalle
2.	„ „	83,0 mg Krystalle Schmp. 105/10°
3.	„ „	40,3 mg Prismen Schmp. 160/65°
4.	„ „	28,6 mg Prismen Schmp. 175°
5.	„ „	17,4 mg Prismen Schmp. 170°
6.	Benzin/Benzol 1:3	2,5 mg Öl
7.	Benzol	3,6 mg Öl

Die Fraktionen 3—5 (86,3 mg) bestanden aus einer einheitlichen Verbindung. Sie ergaben nach Umlösen aus Chloroform/Äthanol nach vorsichtigem Abdunsten des Chloroforms eines der Isomeren von XVI in Prismen vom Schmp. 181°. Absorptionsspektrum s. Fig. 3 und Tab. 3.

$C_{21}H_{18}O$ Ber. C 88,04 H 6,34
Gef. » 88,21 » 6,55

Die Fraktionen 1+2 (94,0 mg) bestanden aus einem Gemisch von 2 Verbindungen. Aus Aceton/Äthanol krystallisierten zuerst Blättchen vom Schmp. 158—159°, die nach Umlösen aus Aceton/Äthanol oder Chloroform/Äthanol ein Oxo-methyltetrahydro-cholanthren (XVI) in Blättchen vom Schmp. 163—165° ergaben. Absorptionsspektrum beinahe identisch mit demjenigen des Isomeren vom Schmp. 181° (s. Fig. 3 und Tab. 3).

$C_{21}H_{18}O$ Ber. C 88,04 H 6,34
Gef. » 88,00 » 6,48

Aus den Mutterlaugen wurden weitere Anteile des isomeren Ketons vom Schmp. 181° erhalten.

Ausbeute an Keton 181° 130,1 mg (55,5% d. Th.), an Keton 165° 26,0 mg (11% d. Th.).

3-Methyl-cholanthren (II) *aus Keton 181°*

32,9 mg des Ketons XVI vom Schmp. 181° wurden mit 2 g amalgamiertem Zink in einer Mischung von 3,5 ccm Wasser, 5 ccm Äthanol und 6 ccm conc. Salzsäure 7 Std. am Rückfluß gekocht, dabei wurden nach 4 Std. noch einmal 4 ccm Salzsäure zugesetzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Die Äther-Lösung wurde neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (30,2 mg Öl) wurde ohne weitere Reinigung mit 8,6 mg 22proc. Platin-Kohle[9]) 8 Min. unter Kohlendioxyd auf 280° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Benzol ausgezogen. Die benzolische Lösung fluorescierte stark blauviolett und ergab als Rückstand 23,3 mg 3-Methyl-cholanthren, das nach Umlösen aus Benzol/Äthanol in gelben Prismen vom Schmp. 174—176° krystallisierte. Dieses Präparat gab im Gemisch mit einem Methyl-cholanthren-Präparat vom Schmp. 176—177°, das durch Selen-Dehydrierung von Dehydro-norcholen erhalten worden war, keine Depression. Die UV-Absorptionsspektren beider Präparate waren identisch.

3-Methyl-cholanthren (II) *aus Keton 165°*. 21,0 mg des Ketons vom Schmp. 165° wurden genau ebenso behandelt. Es wurden nach der Dehydrierung als Rohprodukt 17,0 mg krystallisiertes 3-Methyl-cholanthren erhalten, das nach Umlösen aus Benzol/Äthanol bei 173—174° schmolz und mit 3-Methyl-cholanthren aus Dehydro-norcholen im Gemisch keine Depression zeigte.

5-Propyl-3-methyl-cholanthren (VIII)

Eine Lösung von 86,1 mg Oxo-methyl-tetrahydro-cholanthren (XVI) vom Schmp. 181° in 5 ccm abs. Benzol wurde auf einmal zu einer Grignard-Lösung, die aus 57 mg Magnesium und 0,4 ccm frisch destilliertem n-Propyljodid in 5 ccm abs. Äther hergestellt worden war, hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde auf dem Wasserbad am Rückfluß zum Sieden erhitzt, dann mit Salzsäure zersetzt und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde neutral gewaschen und getrocknet. Der Rückstand der Äther-Lösung (91 mg hellgelbes Öl) wurde gut getrocknet und ohne weitere Reinigung mit 27 mg 22proc. Platin-Kohle[9]) unter CO_2 auf 260° erhitzt. Da die Schmelze bei Beginn der Dehydrierung stark schäumte, wurde die Reaktion nach Beendigung des Schäumens unterbrochen. Die an den Gefäßwänden haftenden Anteile wurden mit Aceton hinuntergespült, das Lösungsmittel wurde vorsichtig abgedunstet. Der Rückstand wurde dann noch einmal 10 Min. auf 280° erhitzt. Die erkaltete Schmelze wurde mit Benzol ausgezogen. Der Rückstand der benzolischen Lösung (55 mg Öl) wurde durch Chromatographie an Aluminiumoxyd gereinigt. Aus den Benzin- und Benzin/Benzol-(3:1)-Fraktionen des Chromatogramms wurden Krystalle vom Schmp. 125—128° erhalten, die nach Umlösen aus Aceton oder Aceton/Äthanol 5-Propyl-3-methyl-cholanthren (VIII) in gelben Prismen vom Schmp. 133—134° ergaben. Dieses Präparat gab im Gemisch mit dem aus 23-Allyl-dehydronorcholen dargestellten Präparat vom gleichen Schmp. (s. o.) keine Depression. Die Absorptionsspektren beider Präparate waren identisch.

Die gesammelten Rückstände der Mutterlaugen, die zum Teil ölig waren, wurden noch einmal mit 10 mg Platin-Kohle bei 280° dehydriert. Dadurch konnten weitere Anteile von 5-Propyl-3-methyl-cholanthren gewonnen werden. Gesamtausbeute an rohem Kohlenwasserstoff vom Schmp. 125—128° 46 mg = 49,3% d. Th.

Pikrat. 8,9 mg Kohlenwasserstoff und 9,5 mg Pikrinsäure wurden in wenig Benzol gelöst. Nach Zugabe von Äthanol krystallisierte das Pikrat in schwarzroten Nädelchen vom Schmp. 160—161°, die keine Schmp.-Depression mit dem Pikrat vom Schmp. 160—162° des aus 23-Allyl-dehydronorcholen dargestellten Kohlenwasserstoffs ergaben.

Umlagerungsprodukte von Phenol- und Salicylsäureestern und deren tuberkulocide Eigenschaften

Von *H. D. Vogelsang* und *Th. Wagner-Jauregg*

(Aus dem Chemotherapeutischen Forschungsinstitut „Georg Speyer-Haus", Frankfurt a. M.)

(Eingelaufen am 22. November 1949)

Die o-n-Alkylderivate des p-Chlorphenols zeichnen sich durch eine hohe baktericide Wirkung gegenüber Tuberkelbazillen aus; wie W. H Wagner und H. D. Vogelsang zeigen konnten[1]), liegt das Optimum der Hemmung bei der Hexylverbindung in einem Verdünnungsbereich

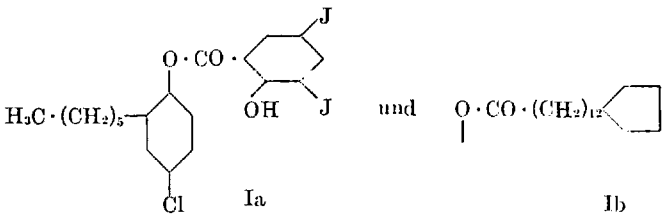
[1]) Klin. Wschr. 24, 237 (1947).

von 1 : 800000 bis 1 : 1000000 bei Verwendung des Sautonschen Nährmediums. Der Hemmeffekt dieser Verbindungsklasse gegenüber Tuberkelbazillen ist abhängig von der Länge und der Stellung der Seitenkette zum phenolischen Hydroxyl, worauf bereits Klarmann, Shternov und Gates[2]) bei anderen Vertretern dieser Gruppe hingewiesen haben. Die hohe baktericide Wirksamkeit dieser Verbindung ließ es uns angezeigt erscheinen, mehrere Derivate derselben herzustellen, um zu versuchen, die für den in-vivo-Test ungünstigen Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse der freien Phenole bei gleichzeitiger Verminderung ihrer toxischen Eigenschaften zu verbessern. Ihre natürliche Entgiftungsform im Körper sind bekanntlich die Schwefelsäure- und Glucuronsäureester, in denen aber auch die baktericide Wirkung dieser Verbindungsklasse paralysiert ist. Sicher ist der Verlust des Keimtötungsvermögens bei diesen Estern auf deren stark verminderte Lipoidlöslichkeit zurückzuführen. Die Wirksamkeit eines Desinfektionsmittels wird durch Faktoren bedingt, die u. a. auf seiner Löslichkeit beruhen. Dank seiner Wasserlöslichkeit gelangt es bis an die Grenzflächen der Zellen und konzentriert sich dort, wobei dann bei der weiteren Einwirkung auf die Zelle selbst die lipoiden Zellanteile mitbetroffen werden.

Bei den sauren Phosphorsäureestern der Phenole erkannten Rosenmund und Mitarbeiter[3]), daß Abkömmlinge dieser Substanzklasse bei ausgezeichneter Wasser- und Lipoidlöslichkeit noch eine beträchtliche baktericide Wirkung gegen die verschiedensten Keime entfalten. Durch Hisashi ist zur spezifischen Behandlung der Lungentuberkulose der Monophosphorsäureester des 4-Chlorthymols angewandt worden. Im Hinblick darauf haben wir den Monophosphorsäureester des o-n-Hexyl-p-chlorphenols durch Umsatz des letzteren mit Phosphoroxychlorid und Verseifen des gebildeten organischen Phosphorsäurechlorids hergestellt. Durch Anwendung stöchiometrischer Mengen Phosphoroxychlorid gelingt es auch, die sekundäre und tertiäre Verbindung als Hauptprodukt zu isolieren. Wegen ihrer guten Löslichkeit und geringen toxischen Eigenschaften interessierte uns vornehmlich die primäre Verbindung, die nach dem erwähnten Verfahren in reiner Form zugänglich ist. Die Wirksamkeits-Entfaltung dieser Ester beruht auf der Anwesenheit von Phosphatasen in der Bakterienzelle, die aus dem Ester allmählich das entsprechende Phenol abspalten. Die Verbindung rief jedoch nach etwa 2 Wochen bei subkutaner Verabreichung der maximal verträglichen Dosis (0,5 ccm einer 5proc. Lösung pro die) an Meerschweinchen im Tbc.-Versuch erhebliche Nekrosen hervor, die uns von einer Weiterbehandlung der Tiere Abstand nehmen ließen.

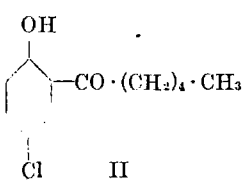
[2]) Am. Soc. **55**, 2576 (1933).
[3]) B. pharm. Ges. **53**, Okt. 1943.

Die wasserunlöslichen Ester des o-n-Hexyl-p-chlorphenols mit der 3,5-Dijodsalicylsäure und der Chaulmoograsäure (Ia und Ib) ließen im in-vitro-Versuch auf festen Eier-Nährböden kaum eine Wirksamkeit erkennen (unter 1 :5000), was durch deren schwere Spaltbarkeit bedingt sein mag. Auch die Kupplungsprodukte mit diazotiertem β-Naphtylamin und dem mittels Nitrosylschwefelsäure beiderseitig diazotiertem Diamino-diphenylsulfon weisen keinen Hemmeffekt auf.



Ia Ib

Eine oft beobachtete Tatsache ist die Erhöhung der Wirksamkeit einer Verbindung durch Molekülverdopplung. Ajukawa berichtet über die Verwendung der Phosphorsäureester dihalogenierter Dithymole, die im Organismus weniger toxisch und stärker sterilisierend wirken sollen als die monomeren Verbindungen. Ihre Wirkung ist von der Applikationsform abhängig; intravenös injiziert wird der Ester durch die in den Zellen gewisser Organe befindlichen Phosphatasen gespalten; per os gegeben, erfolgt Ausscheidung mit dem Urin als Glucuronsäureester[4]). Bei der Umwandlung von Thymol zum Dithymol wird die Dehydrierung durch Eisen-III-chlorid bewirkt. Das o-Hexyl-p-chlorphenol läßt sich mittels dieser Methode oder durch Persulfat nicht in die dimere Verbindung überführen. Stärkere Oxydationsmittel zerstören erfahrungsgemäß das ganze Molekül. Die Einwirkung von Selendioxyd auf das Alkylphenol lieferte die entsprechende Acylverbindung, das o-Caproyl-p-chlorphenol (II); es zeigt sich dabei das reaktive Verhalten der zum Ring α-ständigen Methylengruppe der Seitenkette, die ihre Aktivierung der benachbarten aromatischen Doppelbindung verdankt.



II

Eine andere Art der Molekülvergrößerung besteht in einer nochmaligen Alkylierung des o-Hexyl-p-chlorphenols. Es gelingt, über die Ester der 2-Alkylverbindung des p-Chlorphenols durch Umlagerung mit Aluminiumchlorid und anschließender Reduktion nach Clemmensen die Dialkylverbindung zu erhalten; die Reaktion versagt, wenn als Ausgangsmaterial der Acylphenolester an Stelle der Alkylverbindung zur Anwendung gelangt. Diese zweifach alkylierten Phenole sind sehr viskose,

[4]) DRP. 702769.

gelblich gefärbte Öle, die durch schwache Acidität der phenolischen Hydroxylgruppe ausgezeichnet sind, so daß sie äußerst schwer in Lösung gehen — meist nur unter Anwendung alkoholischer Kalilauge —, was sie für einen Test auf einem flüssigen Nährboden ungeeignet macht. Ihre baktericiden Eigenschaften sind gegenüber den Monoalkyl-Verbindungen stark vermindert, was auf ihre sehr geringe Wasserlöslichkeit zurückzuführen sein dürfte. Insofern die sauren Eigenschaften des phenolischen Hydroxyls durch Kernsubstitution beeinflußbar sind, darf man hier wohl eine gewisse Proportionalität zwischen Acidität und baktericider Wirksamkeit erwarten; jedoch wird man die absinkende Wirksamkeit vor allem auf eine Störung des Verhältnisses von Wasser- zu Lipoidlöslichkeit zurückzuführen haben.

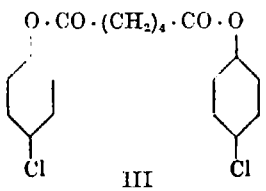
Neben der Dimerisation und weiteren Alkylierung sahen wir in der Verknüpfung zweier Moleküle p-Chlorphenol über eine gemeinsame Alkylkette hinweg eine weitere Möglichkeit der Molekülvergrößerung. Dieser Verbindungstyp ist durch die Friessche Verschiebung der Phenoldicarbonsäureester und anschließender Reduktion der gebildeten Diketone zugänglich.

Diarylparaffine sind von den verschiedensten Seiten beschrieben worden. Auger[5]) berichtet über die Darstellung von α,γ-Dibenzoylpropan aus Glutarsäurechlorid und Benzol unter Einwirkung von Aluminiumchlorid, wobei er als Nebenprodukt die γ-Benzoyl-n-buttersäure erhielt, Etaix[6]) über die Bildung des α,δ-Dibenzoylbutans aus Adipinsäurechlorid und Benzol unter analogen Bedingungen. Borsche und Wollemann[7]) stellten das 1,6-Diphenylhexan aus dem Dibenzoylbutan über das Oxim und Amin sowie Destillation dessen phosphorsauren Salzes dar und beobachteten bei der Bildung des Diketons das Auftreten der δ-Benzoyl-n-valeriansäure. v. Braun und Deutsch erhielten symmetrische Diarylparaffine durch Wurtzsche Synthese fettaromatischer Halogenide, Kuhn und Winterstein aus den Trienen durch Hydrierung am Platinoxydkontakt. Die Einwirkung von Dicarbonsäuren auf Phenole beschreibt ein Patent von Riedel-de Haen AG.[8]), das sich mit der Reaktion von Resorcin mit Adipinsäure bei Gegenwart von wasserfreiem Zinkchlorid befaßt. Dieselbe Umsetzung hat eine Arbeit von v. Braun, Anton und Meyer[9]) zum Gegenstand. Beide Arbeiten beschreiben neben einem fluoresceinartigen Farbstoff das Diketon Bis-(2,4-Dioxy-phenyl)-1,6-dioxohexan und die Ketosäure δ-(2,4-Dioxybenzoyl)-n-valeriansäure.

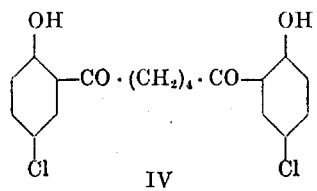
Bei der Einwirkung von Glutarsäuredichlorid und Aluminiumchlorid in Nitrobenzol auf Veratrol konnten Haworth und Atkinson[10]) die Dimethoxybenzoyl-buttersäure isolieren. Schenk und Priewe[11]) gewannen das m-Kresyl-1,6-hexandion durch Verbacken des m-Kresyladipinsäureesters mit Aluminiumchlorid, ohne das Auftreten einer benzoylierten Fettsäure zu beobachten.

[5]) A. ch. [6] 22, 358 (1891).
[6]) A. ch. [7] 9, 372 (1896).
[7]) B. 45, 3713 (1912).
[8]) DRP. 521 458.
[9]) B. 74, 1772 (1941).
[10]) Soc. 1938, 808.
[11]) Am. Soc. 56, 2101 (1934).

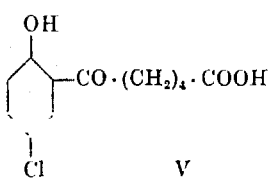
Die Umlagerung der Phenoldicarbonsäureester nach Fries gelingt unter denselben Bedingungen, wie sie bereits eingehend bei den einfachen Phenolestern von Rosenmund und Schnurr beschrieben worden ist. Erhöhte Temperatur und einfaches Verbacken der Substanz mit Aluminiumchlorid dirigiert auch bei den Dicarbonsäureestern den Acylrest in o-Stellung zum phenolischen Hydroxyl, wobei allerdings die Erhitzungsdauer des Verbackens nicht zu kurz bemessen sein darf. Mildere Reaktionsbedingungen, wie die Einwirkung von Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff bei etwa 80° auf den Dicarbonsäureester, greifen das Molekül nicht an. Die Umlagerung selbst verläuft nicht einheitlich, so entsteht aus dem Bis-(p-chlorphenol)-adipinsäureester (III) einerseits das Bis-(2-oxy-5-chlorphenyl)-1,6-dioxohexan (IV), andererseits die δ-(2-Oxy-5-chlorbenzoyl)-n-valeriansäure (V), die sich mit der von S. G. Plant[12]) durch Hydrolyse des 6-Chlor-2,3-"dihydropentachromons" isolierten Säure identisch erwies.



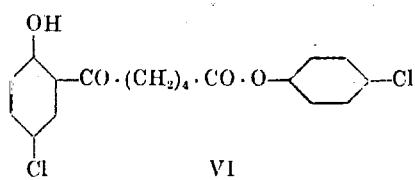
III



IV



V



VI

Die Menge des eingesetzten Aluminiumchlorids beeinflußt vornehmlich die bei der Umlagerung erhaltenen Ausbeuten an Diketoverbindung, während die Bildung der benzoylierten Valeriansäure vom Zusatz des Metallhalogenids weitgehend unabhängig bleibt.

Ihr Auftreten ist — wie bereits oben an mehreren Beispielen erwähnt — stets bei Friedel-Craftsschen Reaktionen aromatischer Verbindungen mit Dicarbonsäurechloriden oder Dicarbonsäureanhydriden zu beobachten, so daß die Friessche Verschiebung als eine Art erweiterte Friedel-Craftssche Reaktion angesprochen werden kann, insofern die idealen Konzentrationsbedingungen bei der Umlagerung der Phenolester bewirken, daß der Reaktionsablauf mit der Bildung der benzoylierten Valeriansäure nicht beendet ist, und das Reaktionsgemisch teilweise bis zur Dioxo-Verbindung weiterreagiert. So liefert das p-Chlor-

[12]) Soc. 1933, 1586.

anisol mit Adipinsäurechlorid bei der Friedel-Craftsschen Reaktion die δ-(2-Methoxy-5-chlorbenzoyl)-n-valeriansäure, während das freie Phenol unter denselben Bedingungen nur verestert wird und keinen weiteren Umsatz zeigt. Die bei der Verschiebung anfallende nicht unbeträchtliche Menge an substituierter Valeriansäure (V) erscheint somit als Zwischenprodukt, dessen Bildung auf zwei Möglichkeiten zurückgehen kann.

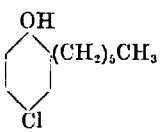
Phenolester: $AlCl_3$	% Diketon	% Valeriansäure
1 : 1	7,8	31,2
1 : 2	23,8	28,9
1 : 4	35,4	27,1
1 : 6	36,2	27,1

Der Bis-(p-chlorphenyl)-adipinsäureester (III) erleidet unter der Einwirkung des Aluminiumchlorids eine halbseitige Spaltung mit anschließender Kernsubstitution durch den abgespaltenen Acylrest, wobei der Ketophenol-carbonsäure-phenylester (VI) entstehen kann, aus dem durch abermalige Esterspaltung die Valeriansäure (V) hervorginge. Oder aber es setzt die Spaltung an beiden Estergruppierungen ein, unter Rückbildung von zwei Molekülen p-Chlorphenol und einem Mol Adipinsäurechlorid. Dieses könnte sich dann unter Kernsubstitution mit einem Molekül p-Chlorphenol zur Säure V vereinigen. Aus einer ganzen Reihe von Ansätzen unter den verschiedensten Reaktionszeiten und Konzentrationen von $AlCl_3$ zu Dicarbonsäureester im Molverhältnis 1 : 1 ließ sich jedoch nie ein Ketophenolcarbonsäurephenylester isolieren. Das Reaktionsgemisch enthielt außer den bereits erwähnten Stoffen wechselnde Mengen von Ausgangsmaterial, dessen Menge abhängig von der Reaktionsdauer und der angewandten Menge Metallhalogenids ist. Ferner bewirkt der Zusatz von freiem Chlorphenol bei dem Verbackungsprozeß ein Absinken der Ausbeute an benzoylierter Valeriansäure. So konnte bei dem Umsatz von 1 Mol p-Chlorphenol-adipinsäureester mit 3 Mol Aluminiumchlorid unter Zusatz von 1 Mol p-Chlorphenol die Ausbeute an Dioxoverbindung auf 40,5% gesteigert werden, während an Säure nur noch 13% gewonnen wurden. Änderungen in der Konstitution können den Reaktionsablauf bei sonst gleichen Bedingungen teilweise oder völlig verhindern. So reagiert der o-Chlorphenol-adipinsäure-ester nach dem Verbackungsprozeß nur unter Bildung der benzoylierten Valeriansäure, ohne daß auch nur spurenweise Dioxoverbindung entsteht. meta-Substitution im p-Chlorphenol durch eine Methylgruppe läßt die Reaktion normal zum Bis-(p-chlor-m-kresyl)-1,6-dioxohexan und der entsprechenden Valeriansäure verlaufen. Auch die Kettenlänge der verwandten Dicarbonsäure beeinflußt nicht die Bildung der Diacyl-Derivate. Durch Reduktion nach Clemmensen lassen sich die benzoylierten Fettsäuren glatt in die Benzylverbindungen verwandeln; aus der 2-Oxy-5-chlorbenzoyl-valeriansäure bildet sich die 2-Oxy-5-chlor-phenyl-capronsäure.

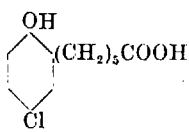
Die tuberculociden Eigenschaften dieser fettaromatischen Phenolcarbonsäure waren von Interesse, da sie bis auf die endständige Carboxylgruppe der Seitenkette, eine dem stark bactericid wirkenden p-Chlor-o-hexylphenol ähnliche Konstitution besitzt. Die Hemm-ergebnisse lassen die Funktion der aliphatischen Seitenkette erkennen, deren Wirksamkeit, abhängig von der Zahl der in ihr enthaltenen C-Atome, mit bedingt ist durch das Verhältnis von Lipoid- zu Wasserlöslichkeit, das sie dem Molekül, dessen Substituent sie ist, vermittelt. Die phenylierte Fettsäure ist durch die ω-ständige Carboxylgruppe der Seitenkette auf Kosten des Hemm-effekts leicht wasserlöslich geworden, der, wie bereits eingangs erläutert, auch einen bestimmten Grad an Lipoidlöslichkeit für eine Verbindung erfordert. Ähnliche Verhältnisse offenbaren sich bei aromatischen, paraständig acyl- und alkylierten Aminen, auf deren außerordentliche tuberkulostatische Eigenschaften schon von verschiedenen Seiten hingewiesen wurde[13]). Auch hier hat eine stärker entwickelte Wasserlöslichkeit einen spontanen Wirkungsabfall im Gefolge, so daß sich die Alkylgruppe infolge ihrer lipoiden Eigenschaften bei diesen Verbindungen ebenfalls als wirkungssteigernde Gruppierung offenbart.

Die tuberkulostatische Wirkung als Funktion der Löslichkeit haben H. Erlenmeyer und Mitarbeiter[14]) untersucht, wobei sie zwei Faktoren für die Hemmwirkung primärer Amine verantwortlich machen: paraständigen Substituenten zur Aminogruppe und lipophile Gruppe mit längerem Kohlenwasserstoff-Rest.

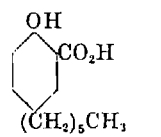
Die erörterten Beziehungen prägen sich in der folgenden Zusammenstellung aus:



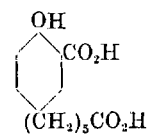
1 : 8 · 10^5



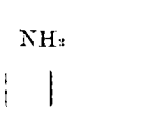
< 1 : 5 · 10^4



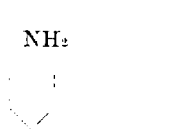
1 : 5 · 10^5



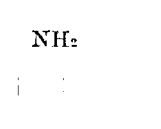
< 1 : 2 · 10^4



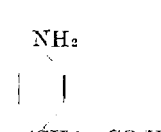
1 : 2 · 10^6



< 1 : 2 · 10^4



1 : 10 · 10^6



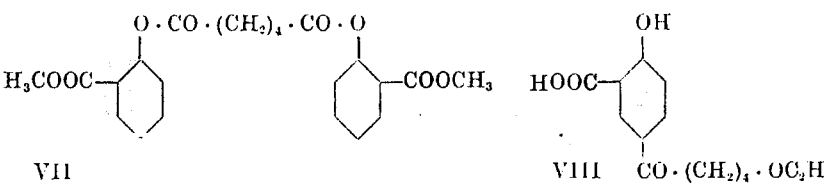
< 1 : 5 · 10^4

Die Zahlen unter den Formeln geben die Hemmwirkung auf Sauton wieder.

[13]) Vgl. die Arbeiten von H. Erlenmeyer und H. Bloch und Mitarbeiter. Helv. 1945—1949; W. H. Feinstone, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **63**, 153 (1946); B. L. Friedlander und F. A. French, Proc. Soc. ep. Biol. a. Med. **66**, 362 (1947); Th. Wagner-Jauregg, W. H. Wagner und H. Vonderbank, Naturw. **36**, 30 (1949).

[14]) Helv. **30**, 2063 (1946).

Im Zusammenhang mit den besprochenen Substanzen interessierte uns der Vergleich mit den Alkylderivaten der Salicylsäure. Auch bei diesen beeinflußt die Länge der Seitenkette die bactericide Wirksamkeit. Zur präparativen Darstellung wiesen Borsche und Barthenheier[15]) auf die Möglichkeit einer Acylierung des Benzoesäure-methylesters nach Friedel-Crafts hin, falls der COOR-Gruppe eine Methoxylgruppe benachbart ist. Cox[16]) zeigte, daß die Ester der Salicylsäure zur Umlagerung gebracht werden können: so lassen sich die Fettsäureester des Salicylsäure-methylesters in Schwefelkohlenstoff mittels Aluminiumchlorid glatt in die 5-Acylderivate des Salicylsäure-methylesters überführen, aus denen nach Verseifung und Reduktion nach Clemmensen die 5-Alkylsalicylsäuren entstehen. Wir haben diese Ester auch dem Verbackungsprozeß zwecks Substitution in o-Stellung unterworfen, doch bildet sich gleichfalls unter diesen Reaktionsbedingungen, allerdings in schlechteren Ausbeuten, das paraständig substituierte Acylderivat. Bei Salicylsäure-Derivaten, deren p-Stellung zum Hydroxyl besetzt ist, z. B. 5-Chlorsalicylsäure-O-butyryl-methylester und 5-Butylsalicylsäure-O-butyryl-methylester findet bei dem Versuch der Umlagerung lediglich eine Esterspaltung ohne Resubstitution statt. Dagegen reagiert der Bis-(o-carbomethoxyphenyl)-adipinsäureester (VII) in Schwefelkohlenstoff mit Aluminiumchlorid zur δ-(3-Carboxy-4-oxybenzoyl)-valeriansäure (VIII), während die Umlagerung in Nitrobenzol selbst bei vorsichtig geleiteter Reaktion nur zur Esterspaltung führt.



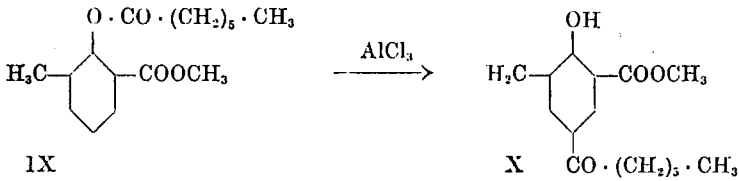
VII VIII

Unter den einfachen O-Acylsalicylsäuren ist der O-Chloracetylsalicylsäure-methylester nicht der Friesschen Verschiebung zugängig. Dagegen führt die Umsetzung von Salicylsäure-methylester und Chloracetylchlorid nach Friedel-Crafts in guter Ausbeute zu zwei anscheinend isomeren Verbindungen, deren Analysenwerte auf den 5-Chloracetyl-salicylsäure-methylester stimmen.

Während es bei den Salicylsäure-estern nicht möglich ist, eine Umlagerung in o-Stellung sowohl bei freier wie besetzter p-Stellung zum Hydroxyl zu erzwingen, verhindert bei den O-Monocarbonsäureestern die Anwesenheit eines Substituenten in o-Stellung nicht die Verschiebung des Acyls in p-Stellung. Der o-Kresotinsäure-O-heptoylmethyl-

[15]) A. 553, 250 (1942).
[16]) Am. Soc. 52, 352 (1930).

ester (IX) liefert in Schwefelkohlenstoff in befriedigender Ausbeute den 5-Heptoyl-3-methylsalicylsäure-methylester (X), während der Adipinsäureester der o-Kresotinsäure nicht mehr zur Umlagerung befähigt ist.



IX X

Für die Durchführung der biologischen Prüfung sind wir Herrn Dr. W. H. Wagner (Georg-Speyer-Haus, Frankfurt am Main) sowie Herrn Dr. Mietzsch von den Farbenfabriken Elberfeld zu bestem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Phenylester

(o-Heptyl-p-chlor-phenyl)-monophosphorsäureester

10 g 2-Heptyl-4-chlorphenol werden unter Zugabe von 0,1 g Mg-Späne mit 12 g Phosphoroxychlorid übergossen und unter Rückfluß in Stickstoffatmosphäre 4 Std. im Metallbad auf 130—140° erhitzt. Nachdem das überschüssige Oxychlorid i. V. sorgfältig abgezogen ist, wird der Rückstand im Hochvakuum fraktioniert. Die Hauptmenge, 9,7 g, geht bei 168—173°/$_{0,25}$ über. Ein zweiter kleinerer Anteil bei 180—200°. Die erste Fraktion des gebildeten Dichlorids wird auf dem Wasserbad mit Wasser zersetzt. Das farblose, schmierig anfallende Reaktionsprodukt wird dann in gesättigter Pottaschelösung aufgenommen, ausgeäthert und die alkalische wäßrige Phase auf dem Wasserbad eingeengt und durch vorsichtigen Zusatz von Salzsäure der Ester gefällt. Dieser wird im Hochvakuum getrocknet und zur weiteren Reinigung in Essigester gelöst, woraus er nach längerem Stehen bei langsamem Abdunsten des Lösungsmittels in strahlenförmigen farblosen Kristallen anrällt. Smp. 61°[17]).

$C_{13}H_{20}O_4ClP$ (306,6) Ber. P 9,89 Gef. P 9,91

(o-Heptyl-p-chlor-phenyl)-chaulmoograsäureester (1b)

4,6 g Heptyl-chlorphenol werden in 20 ccm abs. Benzol gelöst und unter Stickstoffatmosphäre allmählich mit 6 g Chaulmoograsäure-chlorid in 20 ccm abs. Benzol versetzt. Darauf erwärmt man 2 Std. auf dem Wasserbad bei etwa 50—60° und steigert während der letzten halben Stunde die Temperatur auf 80—90°. Nach dem Abkühlen versetzt man das Reaktionsgemisch mit dem doppelten Volumen Äther, wäscht das Lösungsmittel mit Sodalösung und Wasser, trocknet über Natriumsulfat und destilliert den braunen öligen Rückstand nach dem Abziehen des Lösungsmittels im Hochvakuum. Hellgelbes Öl vom Sdp. 272°/$_{0,2}$.

$C_{30}H_{47}O_2Cl$ (474,7) Ber. Cl 7,58 Gef. Cl 7,71

[17]) Alle Schmp. uncorr. im Berl-Block.

(o-Heptyl-p-chlor-phenyl)-3,5-dijodsalicylsäureester

2,3 g Heptylchlorphenol und 4,1 g 3,5-Dijodsalicylsäure werden wie oben beschrieben behandelt. Die Äther-Benzol-lösung wird mit 2 n-Natronlauge geschüttelt und das Lösungsmittel i. V. bei 40° entfernt. Man erhält den Ester rein in farblosen Kristallen beim Ausziehen des Rohprodukts mit Eisessig, woraus er beim Erkalten in ziemlicher Reinheit auskristallisiert. Smp. 90,5°.

$C_{20}H_{21}O_3Cl\,J_2$ (598,5) Ber. C 40,10 H 3,51
Gef. » 40,01 » 3,62

Dialkyl-phenol

o-Hexyl-p-chlorphenyl-önanthsäureester

21,2 g o-Hexyl-p-chlorphenol und 14,8 g Önanthsäurechlorid werden zusammen im Metallbad unter Ausschluß von Feuchtigkeit auf 80° erhitzt. Wenn die starke HCl-Entwicklung nachläßt, wird die Temperatur noch einige Zeit auf 120° gesteigert. Nach dem Abkühlen zersetzt man mit Eis und 2 n-Natronlauge, nimmt das dunkle Öl mit Äther auf, wäscht mit Wasser neutral und fraktioniert nach dem Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels im Hochvakuum. Die Fraktion vom Sdp. 182—194°/$_{0,4}$ zeigt keine Eisenchloridreaktion mehr. Ausbeute 18 g.

$C_{19}H_{29}O_2Cl$ (324,9) Ber. C 70,22 H 9,00
Gef. » 70,32 » 9,10

o-Hexyl-o-heptoyl-p-chlorphenol

18 g des beschriebenen Esters werden nach und nach in einem mit einem Chlorcalciumrohr verschlossenen Rundkolben bei 60—80° mit 12 g Aluminiumchlorid versetzt. Nach Abklingen der Reaktion erhöht man die Badtemperatur auf 120°. Nach 60 Min. läßt man erkalten und zersetzt die dunkle Schmelze mit Eis und 2 n-Salzsäure. Das anfallende dunkle Öl wird gewaschen und nach dem Trocknen i. V. fraktioniert. Sdp. 198—205°/$_{0,2}$. Ausbeute 8 g. Rote Eisenchloridreaktion.

$C_{19}H_{29}O_2Cl$ (324,9) Ber. C 70,22 H 9,00
Gef. » 70,01 » 8,86

o-Hexyl-o-heptyl-p-chlorphenol

8 g des Ketons werden in 50 ccm Toluol gelöst und mit 40 g amalgamiertem Zink in 75 ccm HCl (D 1,12) zwölf Std. unter Rückfluß gekocht. Nach beendigter Reaktion trennt man im Scheidetrichter die Toluolschicht von der wäßrigen, trocknet das Toluol über Calciumchlorid und destilliert das nach Verdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende Öl. Sdp. 188—198°/$_{0,8}$.

$C_{19}H_{31}OCl$ (310,9) Ber. C 73,38 H 10,06
Gef. » 72,89 » 9,78

Diarylparaffine

Bis-(p-chlorphenyl)-adipinsäureester (III)

47,4 g p-Chlorphenol werden mit 27 g Adipinsäurechlorid bei mäßiger Wärme auf dem Wasserbad portionsweise versetzt. Es tritt alsbald lebhafte HCl-Entwicklung ein, nach deren Beendigung der Kolbeninhalt zu einer grauen Masse

erstarrt. Die zusammengeballten Teile werden zerstoßen und das Ganze mit 2 n-Natriumcarbonatlösung behandelt. Nach dem Filtrieren wäscht man gut mit Wasser nach, preßt den Niederschlag ab und kristallisiert aus Alkohol um. Farblose Kristalle vom Smp. 110,5°.

$C_{18}H_{16}O_4Cl_2$ (367,2) Ber. C 58,85 H 4,36
Gef. » 58.66 » 4,35

Bis-(p-chlorphenyl)-sebacinsäureester. Smp. 83° aus Methanol.

$C_{22}H_{24}O_4Cl_2$ (423,2) Ber. C 62,41 H 5,67
Gef. » 62,73 » 5,71

Bis-(2-oxy-5-chlorphenyl)-1,6-dioxohexan (IV)

35 g des oben dargestellten Esters werden in einem Metallbad bei 115° geschmolzen. Dann setzt man allmählich in kleinen Portionen 40 g gepulvertes Aluminiumchlorid hinzu, wobei die Schmelze gut gerührt wird. Klingt die Reaktion und HCl-Entwicklung ab, so beginnt die braune zähe Masse zu erstarren und man erhitzt noch etwa 1 Std. auf 150°.

Nach dem Erkalten zerkleinert man die Schmelze und zersetzt mit Eis und 2n-Salzsäure. Das Rohprodukt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Seine Lösung in Toluol wird mit Tierkohle behandelt, woraus beim Erkalten die Dioxoverbindung in hellgrün-gelblichen Kristallen anfällt. Das Filtrat wird zur Hälfte eingeengt und liefert nochmals eine kleine Menge obiger Verbindung. Dann dampft man das Lösungsmittel i. V. ab und kristallisiert den Rückstand aus Methanol um. Die sich abscheidenden farblosen Kristalle schmelzen bei 136° und sind reine *δ-(2-Oxy-5-chlorbenzoyl)-valeriansäure.* Smp. der Dioxoverbindung 196,5°.

$C_{18}H_{16}O_4Cl_2$ (367,2) Ber. C 58,85 H 4,35
Gef. » 59,10 » 4,31

Bis-(2-oxy-5-chlorphenyl)-1,8-dioxo-octan. Smp. 176° aus Toluol.

$C_{22}H_{24}O_4Cl_2$ (423,2) Ber. C 62,41 H 5,67
Gef. » 62,31 » 5,85

1,6-Bis-(2-oxy-5-chlorphenyl)-n-hexan

10 g von dem eben beschriebenen Oxyketon werden in der nötigen Menge Toluol in der Siedehitze gelöst und mit 100 ccm HCl (D 1,12), die mit 40 g amalgamiertem Zink versetzt waren, auf dem Babotrichter erhitzt. Nach 48 Std., wenn nötig wurde die Salzsäure erneuert, läßt man erkalten, trennt die Schichten und äthert die mit Wasser verdünnte Salzsäure aus und vereinigt die Toluol- und Ätherlösung. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat zieht man die Lösungsmittel ab und es hinterbleibt ein nahezu farbloser Körper, der aus Chloroform unter Tierkohlezusatz umkristallisiert wird. Smp. 151,5°.

$C_{18}H_{20}O_2Cl_2$ (339,2) Ber. C 63,72 H 5,90
Gef. » 63,86 » 6,05

1,10-Bis-(2-oxy-5-chlorphenol)-n-decan. Smp. 78° aus Benzol.

$C_{22}H_{28}O_2Cl_2$ (395,2) Ber. C 66,83 H 7,09
Gef. » 66,75 » 7,14

Salicylsäurederivate

Bis-(o-carbmethoxy-phenyl)-adipinsäureester (VII)

46 g Salicylsäure-methylester werden im Metallbad auf 80° erhitzt, worauf man 27 g Adipinsäurechlorid zufließen läßt. Dann steigert man allmählich die Temperatur auf 140° bis die HCl-Entwicklung nach etwa 2 Std. beendet ist. Man läßt erkalten und gießt auf eiskalte 2 n-Natronlauge. Das dunkle Öl erstarrt dabei, der Kristallkuchen wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol unter Zusatz von Tierkohle 3mal umkristallisiert. Smp. 107°.

$C_{22}H_{22}O_8$ (414.4) Ber. C 63,82 H 5,36
Gef. » 63,61 » 5,32

δ-(3-Carboxy-4-oxybenzoyl)-valeriansäure (VIII)

11 g von VII werden in 100 ccm Schwefelkohlenstoff erwärmt und nach und nach mit 20 g Aluminiumchlorid unter kräftigem Turbinieren versetzt. Nachdem 2 Std. zum Sieden erhitzt wurde, destilliert man den Schwefelkohlenstoff ab und erhitzt das zurückbleibende Rohprodukt noch 5 Minuten auf 100°. Nach dem Erkalten wird mit eiskalter 2n-HCl zersetzt. Man nimmt mit Äther auf, trocknet über Natriumsulfat, zieht das Lösungsmittel wieder ab und befreit den Rückstand durch Destillation bei 3 mm von dem ihm anhaftenden Salicylsäuremethylester. Der harzige braune Rückstand wird mit Wasser ausgekocht. Aus den wäßrigen Filtraten kristallisieren farblose Nadeln vom Smp. 179°.

$C_{13}H_{14}O_6$ (266,2) Ber. C 58,65 H 5,26
Gef. » 58,29 » 5,32

Kresotinsäure-methylester-O-önanthoylester (IX)

Zu 43 g Kresotinsäure-methylester läßt man bei etwa 100° im Metallbad 38 g Önanthsäurechlorid zufließen. Dann steigert man vorsichtig auf 150—160° und beläßt 3 Std. bei dieser Temperatur. Nach dem Abkühlen gießt man auf kalte 2n-Natronlauge und destilliert das gebildete Öl i. V. Sdp. 210°/$_{0,04}$.

3-Methyl-5-önanthoyl-salicylsäure (entspr. X)

9 g Aluminiumchlorid werden mit 40 ccm Schwefelkohlenstoff überschichtet und unter stetem Rühren 17 g Kresotinsäure-methylester-O-önanthoylester tropfenweise zugesetzt. Man erwärmt auf 60° und destilliert nach 2 Std. den Schwefelkohlenstoff ab. Der Rückstand wird mit eiskalter 2n-HCl zersetzt. Hierbei bildet sich neben einem braunroten, etwas harzigen Rückstand ein dunkles Öl, das abdekantiert und mit Äther aufgenommen wird. Nach Abdestillieren des Äthers wird der Rückstand fraktioniert. Sdp. 204—210°/$_{0,2}$.

$C_{16}H_{22}O_4$ (278,3) Ber. C 69,07 H 7.91
Gef. » 69,29 » 7,97

Der so erhaltene Ester (X) erstarrt in der Vorlage bei der Destillation und zeigt nach dem Umkristallisieren aus 90proc. Alkohol den Smp. 51—52°. Man verseift mit 50proc. methanolischer Kalilauge, fällt mit Salzsäure und kristallisiert aus 70proc. Methanol um. Die freie Säure schmilzt bei 131°.

Der braunrote Rückstand wird mit 2n-HCl durchgeknetet, die öligen Bestandteile entfernt und in kochender 2n-Natronlauge gelöst, mit Tierkohle ge-

kocht und filtriert. Beim Abkühlen des Filtrats kristallisiert das Natriumsalz der Säure aus, das mit 2 n-HCl zerlegt wird. Aus 70proc. Methanol umkristallisiert. Smp. 131°.

$C_{15}H_{20}O_4$ (264,3) Ber. C 68,18 H 7,58
Gef. » 68,43 » 7,45

3-Methyl-5-heptylsalicylsäure

2 g der oben dargestellten Säure werden in 30 ccm Salzsäure (D 1,12) mit 10 g amalgamiertem Zink zum Sieden erhitzt. Nach 3 Std. läßt man erkalten, verdünnt mit Wasser und äthert aus. Nach dem Verdampfen des Äthers kristallisiert man den Rückstand aus Petroläther um. Smp. 84°.

$C_{15}H_{22}O_3$ (250,3) Ber. C 71,97 H 8,86
Gef » 72,10 » 8,98

5-Chloracetyl-salicylsäure-methylester

40 g Salicylsäure-methylester werden zu 220 ccm Schwefelkohlenstoff und 70 g Aluminiumchlorid gegeben, worauf man langsam 35 g Chloracetylchlorid zutropfen läßt. Man erwärmt daraufhin auf dem Wasserbad zum Sieden, bis die HCl-Entwicklung merklich nachläßt, destilliert das Lösungsmittel ab und zersetzt den Rückstand mit eiskalter Salzsäure. Das anfallende Reaktionsprodukt wird aus Methanol unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert. Smp. 85—102°. Denselben Smp. erhält man beim Umkristallisieren aus Petroläther, woraus am Anfang allerdings farblose Nadeln vom Smp. 108—109° auskristallisieren, deren Analysendaten jedoch mit denen der ersten Substanz übereinstimmen.

$C_{10}H_9O_4Cl$ (228,5) Ber. C 52,63 H 3,95 Cl 15,53
Gef. » 52,63 » 4,00 » 15,78

δ-(p-Acetaminobenzoyl)-n-valeriansäure

$^1/_{10}$ Mol Acetanilid wird in Schwefelkohlenstoff suspendiert und mit $^1/_{20}$ Mol Adipinsäurechlorid versetzt. Unter Rühren gibt man nach und nach 20 g fein gepulvertes Aluminiumchlorid hinzu und erhitzt 2 Std. zum Sieden. Dann wird der Schwefelkohlenstoff abdestilliert und der Rückstand auf Eis gegossen. Man läßt die Mischung 12 Std. im Eisschrank stehen und kristallisiert das teils fest gewordene, teils noch schmierige Reaktionsprodukt aus verd. Essigsäure unter Zusatz von Tierkohle um. Smp. 196°.

$C_{14}H_{17}O_4N$ (263,3) Ber. N 5,32 Gef. N 5,18

Die Verbindung wird durch Kochen mit conc. Salzsäure entacetyliert. Smp. 179—180°.

Selendioxyd-Oxydation eines Alkylchlorphenols

$^1/_{10}$ Mol 2-Hexyl-p-chlorphenol wird zu einer Lösung von 5,6 g Selendioxyd in 60 ccm Dioxan und 4 ccm Wasser gegeben und im Metallbad unter Rühren 6 Std. zum Sieden erhitzt. Nach ½ Std. färbt sich die Lösung dunkel und scheidet rotes Selen aus. Nach Beendigung der Reaktion filtriert man das Selen und zieht i. V. das Lösungsmittel ab. Der Rückstand, ein rot gefärbtes Öl, liefert bei der Hochvakuumdestillation einen gelblich weißen festen Körper vom Smp. 56°, d. i. *o-Caproyl-p-chlorphenol* (II).

Synthetische Versuche in der Penicillinreihe IV[1])

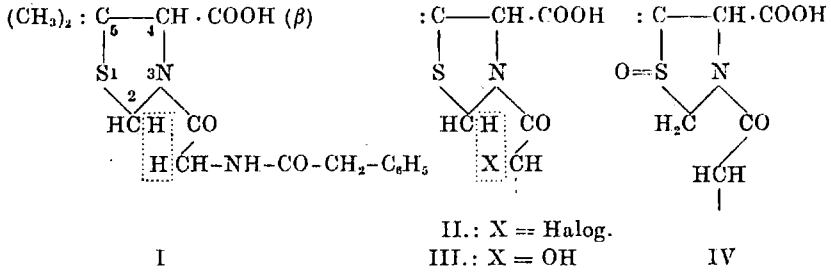
Vierringschluß-Versuche mit der N-Phenacetyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure

Von *Oskar Süs*

(Aus dem Hauptlaboratorium der Firma Kalle & Co. Akt. Ges.)

(Eingelaufen am 17. Dezember 1949)

Über die Synthese der Phenacetyl-dimethyl-thiazolidin-carbonsäure (I), die formelmäßig dem Penicillin nahe steht, habe ich in meiner letzten Abhandlung berichtet[1]). In der vorliegenden Arbeit soll über die Ergebnisse meiner Versuche zu ihrer Überführung in Penicillin durch Vierringschluß berichtet werden. Hierfür haben wir die folgenden Möglichkeiten in Erwägung gezogen:



I II.: X = Halog. III.: X = OH IV

a) Die Einwirkung dehydrierender Mittel auch biologischer Art auf Verbindung I.

b) Die Abspaltung von Halogenwasserstoff aus einer Verbindung vom Typ II (X = Halogen).

c) Die Abspaltung von H_2O aus einer Verbindung vom Typ III (X = OH).

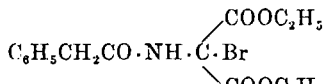
In Kenntnis der leichten Oxydierbarkeit des Schwefels des Thiazolidin-Ringes bevorzugten wir Oxydationsmittel, die als spezifische Dehydrierungsmittel bekannt sind.

Die Versuchsergebnisse sprechen für eine geringe Reaktionsfähigkeit der Wasserstoffatome in 2- und α-Stellung (s. Formel) gegenüber Oxydationsmitteln. Der Schwefel des Thiazolidin-Ringes wird leicht oxydiert und fängt wie Bleitetracetat, H_2O_2, $KMnO_4$, energischer wirksame

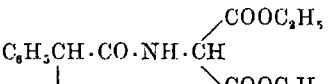
[1]) 3. Abhandl., A. **564**, 55 (1949).

Oxydationsmittel ab, wobei das gut kristallisierende Sulfoxyd (IV) bzw. das Sulfon (V) entstehen. Der Methylester von I zeigte das gleiche Verhalten. Ohne Wirkung waren Kalium-Ferricyanid, Jod, Chinon, mol. Sauerstoff, Quecksilber-II-acetat, Selendioxyd.

Für Versuche zur Darstellung einer Verbindung vom Typ der Formel II haben wir den Weg der direkten Kondensation einer bromsubstituierten Phenacetursäure oder eines ihrer Derivate mit dem 5,5-Dimethylthiazolidin-4-carbonsäuremethylester im indifferenten Lösungsmittel in Gegenwart von PCl_3[2]) gewählt. In α-Stellung durch Halogen substituierte Acyl-glycine sind in der Literatur nicht beschrieben. Die direkte Bromierung der Phenacetursäure und ihres Esters gelang uns nicht. In Erwartung einer größeren Beweglichkeit des α-ständigen Wasserstoffatoms bei dem leicht zugänglich gewordenen Phenacetylamino-malonester[3]) versuchten wir zunächst die Bromierung dieser Verbindung mit Bromsuccinimid nach der Methode von Ziegler[4]). In recht guter Ausbeute entstand ein Bromierungsprodukt, das bei der Elementaranalyse die für Verbindung VI



VI



VII

berechneten Werte ergab. Bei den Schmelzpunktsproben von Präparaten verschiedener Darstellung war jedoch eine gewisse Inkonstanz zu beobachten. In dem Intervall zwischen 94—115° wurden jeweils, auch nach mehrmaligem Umkristallisieren, konstant schmelzende Präparate erhalten, wodurch Zweifel an der Einheitlichkeit des Bromierungsproduktes erweckt wurden. Am nächsten lag die Annahme eines schwer trennbaren Gemisches von VI mit der isomeren Verbindung VII in wechselndem Mengenverhältnis. Hierüber sollte der Säureabbau Auskunft geben. Aus den Veröffentlichungen über den Abbau von Penicillin G II mit verd. Säuren ist die leichte Isolierbarkeit der durch ihre Kristallisationsfreudigkeit ausgezeichneten Phenylessigsäure bei Verbindungen mit phenacetylierten Peptidresten ($C_6H_5CH_2CONH$) bekannt. Bei Anwendung des Säureabbaus auf unser Bromierungsprodukt mußte beim Vorliegen von Verbindung VI Phenylessigsäure, von Verbindung VII Bromphenylessigsäure entstehen.

In der Tat konnten wir neben Phenylessigsäure eine zweite Säure nachweisen, die beim Ausziehen der sauren Flüssigkeit mit Äther und

[2]) A. **564**, 58 (1949).
[3]) Vgl. Darstellung von Phenacetylamino-acetessigester, B. **82**, 61 (1949) und The Chemistry of Penicillin, S. 880 (1949).
[4]) A. **551**, 109 (1942).

Verdampfen des Lösungsmittels aus dem Rückstand kristallisierte. Sie erwies sich als identisch mit Mandelsäure, die nur entstanden sein konnte aus der intermediär entstehenden Brom-phenylessigsäure durch Hydrolyse.

Ein weiterer Beweis für das Vorhandensein von Verbindung VII in dem Bromierungsprodukt konnte durch den alkalischen Abbau erbracht werden. Bei kurzem Schütteln des Bromierungsproduktes mit verd. Natronlauge in der Kälte trat unter Selbsterwärmung vorübergehend Lösung ein. Nach kurzer Zeit gestand die Flüssigkeit zu einer kristallinen Masse. Mit verd. Schwefelsäure konnte ein stark bromhaltiges Produkt vom Smp. 146° in Freiheit gesetzt werden. Es erwies sich als identisch mit dem α-Brom-phenylacetamid, das durch hydrolytische Spaltung an der Peptid-bindung entstanden sein dürfte.

Bei der Bromierung des Phenylacetylamino-malonsäure-diaethylesters mit Bromsuccinimid entsteht demnach ein Gemisch von α- und β-Bromphenacetylamino-malonester wechselnder Zusammensetzung.

Überraschenderweise verlief die Bromierung der Phenacetylamino-malonester-carbonsäure mit Bromsuccinimid in Gegenwart von Benzoylperoxyd einheitlich unter Bildung der α-Bromphenacetylamino-malonester-carbonsäure (VIII).

$$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CONHCBr \cdot CO_2H$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\quad | \qquad\qquad \text{VIII}$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad CO_2C_2H_5$$

Beim Abbau von VIII mit verd. Salzsäure entsteht die für etwa 1 Mol berechnete Menge Phenylessigsäure, die in kristallisiertem Zustand isoliert werden konnte.

Mit Versuchen zur Kondensation von Verbindung VIII mit dem 5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäureester haben wir begonnen.

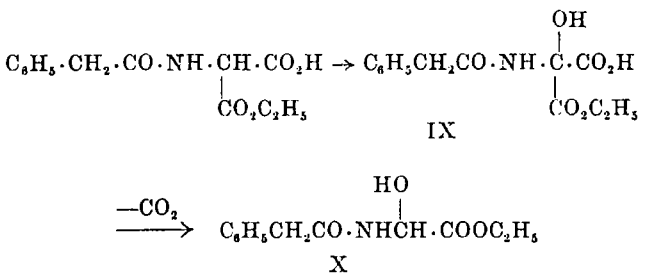
Das Bromatom in Verbindung VIII ist außerordentlich locker gebunden und leicht gegen andere Atomgruppen austauschbar. Die präparative Auswertung dieser Reaktionsfähigkeit hoffen wir zur gegebenen Zeit vornehmen zu können.

Auch die Darstellung der Verbindung III sollte auf dem Wege der direkten Kondensation der α-Oxyphenacetursäure mit dem Dimethyl-thiazolidin-carbonsäureester versucht werden. Die α-Oxyphenacetursäure ist in der Literatur nicht beschrieben und auch allgemein sind in α-Stellung durch Oxygruppen substituierte Acylglycine nicht bekannt. Wir versuchten die Darstellung der α-Oxyphenacetursäure durch Anwendung der Dimrothschen Methode der Oxydation mit Bleitetraacetat. Über die Versuchsergebnisse habe ich in einer vorhergehenden Arbeit berichtet[5]). Die Oxydation setzt an einem Wasserstoffatom des

[5]) A. 564, 137 (1949).

α-ständigen Kohlenstoffatoms ein, die intermediär entstehende α-Oxyphenacetursäure wird decarboxyliert, es entsteht Phenacetylmethylolamid.

Aufbauend auf den Erfahrungen bei der Oxydation der Phenacetursäure gelang die Darstellung des Äthylesters der α-Oxy-phenacetursäure (X) bei der Oxydation des halbseitig verseiften Phenacetylamino-malonesters mit Bleitetracetat.



Die Oxydationsreaktion verläuft hier schon bei Zimmertemperatur; durch die auflockernde Wirkung der Carbäthoxygruppe wird der Angriff des Oxydationsmittels erleichtert, während bei der Phenacetursäure längeres Erhitzen bei Wasserbadtemperatur nötig ist.

Mit Versuchen zur Verseifung von Verbindung X unter subtilen Bedingungen sind wir beschäftigt.

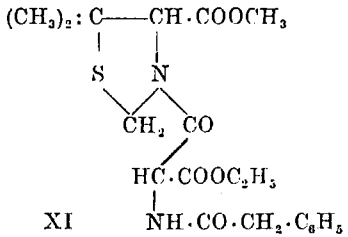
Die schlechte Ausbeute an Verbindung X sowie ein beachtliches Defizit an CO_2 bei der Oxydationsreaktion veranlaßte uns, die Aufarbeitungsbedingungen möglichst schonend zu wählen und nach der Zwischenstufe, der Verbindung IX, zu fahnden. Es gelang uns, diese Verbindung in schön kristallisiertem Zustand zu fassen. Sie entsteht bei der Oxydation als Hauptprodukt. Für ihre Darstellung haben wir nun einen einfachen Weg gefunden. Die Brom-Verbindung VIII geht beim Umkristallisieren aus lauwarmem Wasser durch Hydrolyse nahezu quantitativ in Verbindung IX über. Damit ist die Konstitution im Sinne der Formel IX bewiesen. Sie ist leicht zugänglich geworden. Für unsere Kondensationsversuche mit dem Dimethyl-thiazolidin-carbonsäureester zu einer Verbindung vom Typ III bietet sie dieselben Aussichten wie die α-Oxyphenacetursäure selber.

Bei der Alkoholyse von Verbindung VIII entsteht der Äthyläther von Verbindung IX.

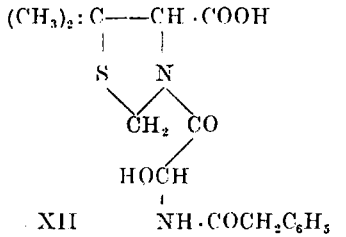
Die leichte Oxydierbarkeit der carbäthoxylierten Phenacetursäure gab uns Veranlassung, diese Säure mit dem Dimethyl-thiazolidin-carbonsäureester zu kondensieren, in der Erwartung, zu einem Substitutionsprodukt des Phenaceturyl-dimethylthiazolidin-carbonsäureesters mit

erhöhter Beweglichkeit eines Wasserstoffatomes an der für den Ringschluß gewünschten Stelle zu gelangen. Die Kondensation in indifferenten Lösungsmitteln (Benzol, Dioxan) in Gegenwart von Phosphortrichlorid gelingt ebenso glatt wie bei der Phenacetursäure und führt zum Di-ester XI.

In erster Linie interessierte uns das Verhalten der freien Säure von Verbindung XI bei der Oxydation mit Bleitetracetat. Bei einem ähnlichen Verlauf der Oxydation wie bei der Phenacetursäure konnte man die Entstehung einer Oxy-dicarbonsäure erwarten, die unter Verlust von CO_2 in die gewünschte Oxysäure XII (= III) übergehen sollte.



XI



XII

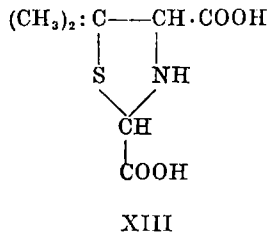
Zur Durchführung dieser Reaktion kamen wir bis jetzt noch nicht. Der Ester XI wird leicht, schon bei kurzem Stehenlassen mit verd. Natronlauge in der Kälte verseift. Bei der Isolierung der freien Säure durch Ansäuern entweicht CO_2. Die Analysenergebnisse führen zur Formel $C_{16}H_{18}O_3N_2S$ und sprechen für den Verlust von je 1 Mol CO_2 und H_2O. Bei der Veresterung der Säure mit Diazomethan entsteht der Methylester einer Monocarbonsäure. Man kann mit Sicherheit annehmen, daß die Carboxylgruppe am Thiazolidin-Ring erhalten geblieben ist, nachdem bei der Verseifung des N-Phenaceturyl-5,5-dimethylthiazolidin-4-carbonsäure-methylesters in glatter Reaktion die freie Säure entsteht. Im Vergleich mit analog gebauten Verbindungen (z. B. XI) erfolgt bei der Säure $C_{16}H_{18}O_3N_2S$ die Abspaltung von Phenylessigsäure bei der Einwirkung von conc. Salzsäure in der Wärme außerordentlich schwer. Es kann angenommen werden, daß der Phenacetylamino-Rest bei der Wasserabspaltung mit in Reaktion getreten ist. Mit der Konstitutionsermittlung dieser Säure sind wir beschäftigt.

In Verbindung XI ist das α-ständige Wasserstoffatom beweglich und durch Metall ersetzbar geworden. Beim Lösen der Natriumverbindung in Wasser und Ansäuern der wäßrigen Lösung wird die Säure $C_{16}H_{18}O_3N_2S$ erhalten. Vermutlich werden die Estergruppen augenblicklich verseift.

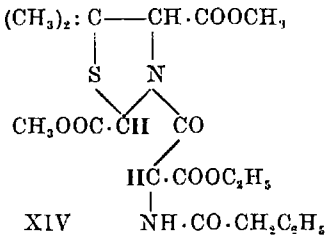
Wir haben ferner Versuche unternommen, bei Verbindung XI in die 2-Stellung des Thiazolidin-Ringes eine weitere Carboxylgruppe einzuführen, in der Erwartung, zu einer Verbindung mit einem weiteren,

durch Metall ersetzbaren Wasserstoffatom zu gelangen. Für die Darstellung von Verbindung XIV haben wir folgenden Weg eingeschlagen.

Das Calciumsalz der Glyoxylsäure wurde mit Penicillamin umgesetzt, wobei die gut kristallisierende Dicarbonsäure XIII entsteht. Mit dem Eintritt einer zweiten Carboxylgruppe sind die basischen Eigenschaften der 5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure verlorengegangen. Verbindung XIII ist in verd. Säure unlöslich. Die Kondensation des Esters von XIII mit der Phenacetyl-amino-malonester-carbonsäure zu XIV verläuft sehr glatt.



XIII



XIV

Verbindung XIV reagiert mit metallischem Kalium in Benzol unter Wasserstoffentwicklung. Es werden zwei Kaliumatome aufgenommen. Der sichere Nachweis für den Ort des Eintrittes der Metallatome ist noch zu erbringen. Bei einer Substitution der in der Formel hervorgehobenen Wasserstoffatome soll versucht werden, durch Einwirkung von elementarem Jod eine C-C-Bindung herzustellen. Auch die für die Phenaceturyl-thiazolidin-carbonsäure beschriebenen Dehydrierungsversuche sollen auf Verbindung XIV übertragen werden, in der Annahme, daß die gekennzeichneten Wasserstoffatome auch Oxydationsmitteln gegenüber reaktionsfähiger geworden sind.

Die Analysen wurden in unserem analytischen Laboratorium unter Leitung von Herrn Dr. M. Schmitt durchgeführt.

Versuche

(Mit *S. Rosenberger*)

Oxydations- und Dehydrierungsversuche mit der N-Phenaceturyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure (I)

Sulfoxyd (IV)

1. Mit Bleitetracetat 1,68 g N-Phenaceturyl-5,5-dimethylthiazolidin-4-carbonsäure (I) und 2,22 g Bleitetracetat werden in 25 ccm Eisessig (über $KMnO_4$ dest.) 2 Std. im Wasserbad unter Feuchtigkeitsausschluß auf 50° erwärmt. Nach dem Verdünnen der Lösung mit 50 ccm Wasser wird das Blei durch

Einleiten von Schwefelwasserstoff ausgefällt und die filtrierte Lösung i. V. bis zur Sirupkonsistenz eingedampft. Nach längerem Stehen und Anreiben mit wenig Wasser erstarrt der Sirup kristallin. Das Rohprodukt wird abgesaugt, und das Sulfoxyd durch zweimaliges Umkristallisieren aus siedendem Wasser gereinigt. Gedrungene, tafelförmige Kristalle vom Schmp. 120—123° u. Z. Ausbeute 0,5 g.

$C_{16}H_{20}O_5N_2S$ (352) Ber. N 7,95 S 9,09
Gef. » 7,97 » 9,04

2. Mit Jodosobenzol: 0,67 g von I werden in 10 ccm Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 0,44 g Jodosobenzol in 10 ccm Eisessig versetzt. Die Mischung wird drei Stunden im Wasserbad auf 80° erhitzt und dann i. V. bis zur Sirupkonsistenz eingedampft. Nach mehrtägigem Stehen zeigt der Sirup Ansätze zur Kristallisation, die durch Kühlen und Anreiben mit Wasser vervollständigt wird. Nach Umkristallisieren aus Essigester gedrungene, tafelförmige Kristalle vom Schmp. 120—123° u. Zers. Mischschmelzpunkt mit dem beschriebenen Präparat ohne Depression. Ausbeute 0,3 g.

Sulfon (V)

0,67 g der Verbindung I werden in einem Gemisch von 20 ccm Wasser und 2,2 ccm n-Natronlauge gelöst und die Lösung mit 30 ccm m/10-Kaliumpermanganat-Lösung versetzt. Die filtrierte Lösung wird mit 32proc. Salzsäure auf einen p_H-Wert von 4 bis 5 gebracht und i. V. etwa zur Hälfte eingeengt[6]). Nach Umkristallisieren aus Alkohol prismatische Stäbchen vom Schmp. 213° u. Zers. Ausbeute 0,3 g.

$C_{16}H_{20}C_6N_2S$ (368) Ber. N 7,62 S 8,70
Gef. » 7,56 » 8,16

Oxydations- und Dehydrierungsversuche mit dem Methylester von I

Sulfoxyd des Esters

a) 2,1 g des Esters werden in 6 ccm Eisessig gelöst, mit 2,7 g Bleitetracetat versetzt und die Mischung unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß 1 Std. auf 50° erwärmt. Dabei geht das Bleitetracetat in Lösung. Nach mehrstündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird die Lösung i. V. bis zur Sirupkonsistenz eingedampft, der Sirup mit 10proc. Natriumbicarbonat-Lösung bis zur alkalischen Reaktion verrieben und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Er wird mit etwa 15 ccm Methanol ausgekocht und unter Zusatz von etwas Tierkohle heiß abgesaugt. Beim Abkühlen kristallisiert das Umsetzungsprodukt aus. Nach Umkristallisieren aus Methanol: Platten; Schmp. 170—173°. Ausbeute 1 g.

$C_{17}H_{22}O_5N_2S$ (366) Ber. N 7,65 S 8,75
Gef. » 7,64 » 8,74

b) 1,75 g Methylester von I werden in 20 ccm Eisessig gelöst und mit 0,44 ccm Wasserstoffperoxyd-Lösung (38,72 g H_2O_2 in 100 ccm) versetzt. Nach siebentägigem Stehen unter Verschluß wird die Lösung i. V. bis zur Sirupkonsistenz eingedampft. Beim Verreiben mit etwas Wasser entsteht eine weiße, kristalline

[6]) Das Sulfon fällt dabei als weißer, kristalliner Niederschlag aus.

Masse. Diese wird nach Absaugen aus Alkohol umkristallisiert. Unregelmäßig begrenzte Plättchen vom Schmp. 172—174°. Ausbeute 1,25 g. Gef. N 7,81, S 8,78.

Sulfon des Esters

Methylester von V: Ansatz und Aufarbeitung wie unter b). Es wird lediglich die H_2O_2-Menge verdoppelt (0,88 ccm). Reaktionsdauer 10 Tage. Das Sulfon kristallisiert in Plättchen vom Schmp. 156—158°. Ausbeute 1,3 g.

$C_{17}H_{22}O_6N_2S$ (382) Ber. N 7,33 S 8,38
Gef. » 7,59 » 8,72

Bromierung von Phenacetyl-aminomalonsäure-diaethylester mit Bromsuccinimid

Diese Reaktion verläuft nur in den wenigsten Fällen einheitlich in Richtung einer der beiden isomeren Verbindungen VI und VII. Diese unterscheiden sich charakteristisch in ihrem Verhalten gegen verd. Natronlauge. Bei Verbindung VII fällt schlagartig, nach vorübergehender Lösung, das Natriumsalz des Bromphenylacetamids aus, während bei VI keinerlei Fällung auftritt.

Verbindung VI. 2,9 g des Esters werden in 20 ccm wasserfreiem Tetrachlorkohlenstoff gelöst, mit 2 g Bromsuccinimid versetzt und 3 Std. am Rückflußkühler unter Feuchtigkeitsausschluß zum Sieden erhitzt. Vom auskristallisierten Succinimid wird abgesaugt und das Filtrat i. V. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Gasolin und Äther verrieben, bis ein feiner kristalliner Niederschlag entsteht. Nach dem Umkristallisieren aus Äther-Gasolin schmilzt die Verbindung bei 92—94°. Prismatische Stäbchen. Ausbeute 1,2 g.

$C_{15}H_{18}O_5N\,Br$ (372) Ber. N 3,76 Br 21,50 OC_2H_5 24,19
Gef. » 3,91 » 22,22 OC_2H_5 24,07

Säurehydrolyse: 0,1 g des Bromierungsproduktes werden mit 1,5 ccm 38proc. Salzsäure 3 Std. am Steigrohr zum Sieden erhitzt, dann ausgeäthert und die Ätherlösung i. V. eingedampft. Der blättrig-kristalline Rückstand hat nach Umkristallisieren aus Wasser einen Schmp. von 73—76°. Mischschmelzpunkt mit Phenylessigsäure ohne Depression.

Verbindung VII. 8,7 g Ester werden in 60 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst, mit 8,1 g Bromsuccinimid versetzt und 6 Std. am Rückflußkühler unter Feuchtigkeitsausschluß zum Sieden erhitzt. Vom auskristallisierten Succinimid wird abgesaugt und das Filtrat i. V. eingedampft; der Rückstand in Äther aufgenommen, zweimal mit 10proc. Natriumbicarbonat-Lösung und dann mit Wasser ausgeschüttelt, über Glaubersalz getrocknet und i. V. eingedampft. Der kristalline Rückstand wird aus Äther (ohne Gasolin) umkristallisiert. Sternförmig zusammengelagerte Nadeln. Schmp. = 116—118°. Ausbeute 2 g. Aus der Mutterlauge lassen sich mit Gasolin noch 1,8 g der niedriger schmelzenden Komponente (VI) ausfällen.

$C_{15}H_{18}O_5N\,Br$ (372) Ber. N 3,76 Br 21,50 OC_2H_5 24,19
Gef. » 3,81 » 23,20 OC_2H_5 24,16

Säurehydrolyse. 1 g Substanz wird mit 15 ccm 38proc. Salzsäure 3 Std. am Steigrohr zum Sieden erhitzt und die Lösung mit etwa 30 ccm Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Glaubersalz wird die Ätherlösung i. V. zur Sirupkonsistenz eingedampft. Der Rückstand erstarrt bald in schönen Rosetten und schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Benzol bei 117—118°. Ausbeute 0,3 g. Mischschmelzpunkt mit Mandelsäure ohne Depression.

Spaltung mit Natronlauge. 1,8 g von VII werden mit 2,8 ccm 10proc. Natronlauge verrührt. Dabei tritt erst Lösung ein, nach wenigen Sekunden fällt das Natriumsalz des α-Bromphenylacetamids in Form eines dicken, kristallinen Niederschlages aus. Er wird abgesaugt, mit Alkohol und Äther gewaschen und mit 12 ccm 20proc. Schwefelsäure gut verrieben. Nach dem Absaugen und Waschen mit Wasser wird der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Lange, prismatische, glänzende Nadeln vom Schmp. 145—146°. Mischschmelzpunkt mit α-Bromphenylacetamid anderer Darstelluug ohne Depression. Ausbeute 0,7 g.

C_8H_8ONBr (214) Ber. N 6,54 Br 37,38
Gef. » 6,33 » 38,64

Bromierung von Phenacetyl-amino-malonsäure-monoäthylester (VIII)

7,95 g Monoester werden in 75 ccm Chloroform gelöst, mit 75 ccm Tetrachlorkohlenstoff, 6 g Bromsuccinimid und 0,3 g Benzoylperoxyd versetzt und bei Feuchtigkeitsausschluß erst 3 Std. geschüttelt und dann 1½ Std. am Rückflußkühler zum leichten Sieden erhitzt. Danach wird das ausgefallene Bromierungsprodukt abgesaugt und zweimal mit je 100 ccm Äther ausgekocht. Schmp. 141—142° u. Zers. und Gelbfärbung. Ausbeute 6 g. Die leichte Abspaltbarkeit des Broms erschwert das Umkristallisieren des Bromierungsproduktes. Auch beim Umkristallisieren aus Eisessig treten Bromverluste auf.

$C_{13}H_{14}O_5NBr$ (344) Ber. N 4,07 Br 23,25 OC_2H_5 13,08
Gef. » 4,20 » 22,83 OC_2H_5 12,22

Säurehydrolyse. 0,2 g von Verbindung VIII werden mit 3 ccm 38proc. Salzsäure 3 Std. am Steigrohr zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen ist die Lösung mit Kristallschuppen durchsetzt. Sie wird ausgeäthert. Die Ätherlösung hinterläßt nach dem Eindampfen 60 mg Phenylessigsäure. Nach Umkristallisieren aus Wasser schmilzt sie bei 75—76°, Mischschmelzpunkt ebenso.

Phenacetyl-amino-α-oxy-malonsäure-monoäthylester (IX)

3,5 g von Verbindung VIII werden in 45 ccm Wasser gelöst, die Lösung filtriert und bei Zimmertemperatur 2 Tage aufbewahrt. Das Kristallisat wird abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Rautenförmige Kristalle vom Schmp. 141—142° u. Zers. Ausbeute 2 g. Mischschmelzpunkt mit dem durch Bleitetracetatoxydation dargestellten Produkt (s. Seite 138/139) ohne Depression.

$C_{13}H_{15}O_6N$ (281) Ber. N 4,98 OC_2H_5 16,01
Gef. » 5,24 OC_2H_5 15,70

Phenacetylamino-α-äthoxy-malonsäuremonoäthylester

a) 2 g von Verbindung VIII werden in 60 ccm abs. Alkohol gelöst und bei Feuchtigkeitsausschluß 1½ Std. auf 40° erwärmt. Danach wird die Lösung i. V. zur Sirupkonsistenz eingedampft. Der Sirup erstarrt beim Anreiben mit Wasser kristallin. Die rohe Äthoxyverbindung wird zwecks Reinigung in möglichst wenig heißem Wasser gelöst, die Lösung filtriert und i. V. auf etwa $^1/_3$ eingeengt. Das Produkt kristallisiert meistens erst nach einigem Stehen und Verreiben. Nach Absaugen und Trocknen Schmp. 124—125° u. Zers. Ausbeute 1,2 g.

$C_{15}H_{19}O_6N$ (309) Ber. N 4,53 OC_2H_5 29,15
Gef. » 4,70 OC_2H_5 28,93

b) 3,45 g von Verbindung VIII werden in 100 ccm abs. Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 1,1 g geschmolzenem (wasserfreiem) Kaliumacetat in 25 ccm abs. Alkohol versetzt. Fast augenblicklich entsteht ein feiner kristalliner Niederschlag von Kaliumbromid. Nach einstündigem Erwärmen der Lösung unter Feuchtigkeitsausschluß auf 40—50° wird abgesaugt und i. V. eingedampft. Der zurückbleibende Sirup erstarrt beim Verreiben mit Äther kristallin. Nach dem Absaugen wird das Rohprodukt aus siedendem Wasser umkristallisiert. Verfilzte Nädelchen. Schmp. 124—125° u. Zers. Ausbeute 1,5 g. Gef. N 4,50, OC_2H_5 27,42.

Oxydation von Phenacetyl-amino-malonsäure-monäthylester mit Bleitetracetat

α-Oxyphenacetursäure-äthylester (X)

2,65 g Phenacetyl-amino-malonsäure-monoäthylester werden in 17 ccm Eisessig gelöst, die Lösung mit 4,43 g Bleitetracetat versetzt und 3 Std. bei Zimmertemperatur geschüttelt. Das sich entwickelnde Gas wird in Barytwasser als Kohlendioxyd identifiziert. Nach dem Schütteln wird die Lösung mit 35 ccm Wasser verdünnt und das Blei mit Schwefelwasserstoff gefällt und abgesaugt. Das Filtrat hinterläßt nach dem Eindampfen einen Sirup, der durch Verrühren mit 10proc. Natriumbicarbonat-Lösung auf einen p_H-Wert von 8 gebracht wird. Die entstandene milchige Emulsion wird ausgeäthert, die Ätherlösung 1mal mit Wasser gewaschen, mit Glaubersalz getrocknet und i. V. eingedampft. Nach einigem Stehen und Verreiben mit einem Gemisch von Gasolin/Essigester zerfällt der sirupöse Rückstand kristallin und läßt sich absaugen. Umkristallisiert aus Essigester/Gasolin; Stäbchen vom Schmp. 121—127°. Ausbeute sehr gering, etwa 0,2 g.

$C_{12}H_{15}O_4N$ (237) Ber. OC_2H_5 19,00
Gef. OC_2H_5 18,65

Phenacetyl-amino-α-oxy-malonsäure-monoäthylester (IX)

2,65 g Phenacetyl-amino-malonsäure-monoäthylester werden wie bei dem vorhergehenden Versuch in 17 ccm Eisessig gelöst, mit 4,4 g Bleitetracetat versetzt und 3 Std. bei Zimmertemperatur in einer Stickstoffatmosphäre geschüttelt. Das Blei wird alsdann aus der mit 35 ccm Wasser verd. Lösung mit Schwefelwasserstoff ausgefällt und abgesaugt. Das Filtrat hinterläßt beim Eindampfen i. V. einen Sirup, der sich beim Digerieren mit etwa 5 ccm Wasser in ein dünnflüssiges Öl verwandelt. Dieses Öl wird in Äther aufgenommen und die Äther-

lösung i. V. eingedampft. Der zurückbleibende Sirup kristallisiert im Laufe einiger Tage allmählich durch. Die kristalline Masse zerfällt beim Anreiben mit einem Gemisch von Gasolin und Äther und kann abgesaugt werden. Umkristallisiert aus Essigester/Gasolin, rautenförmige Kristalle vom Schmp. 138—139° u. Zers. Ausbeute 0,7 g.

$C_{13}H_{15}O_6N$ (281) Ber. N 4,98 OC_2H_5 16,01
Gef. » 5,01 OC_2H_5 15,63

N-α-carbäthoxyphenacetyryl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-methylester (XI)

10,6 g Phenacetyl-amino-malonsäure-monoäthylester und 7 g 5,5-Dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-methylester (freie Base) werden in 360 ccm abs. Benzol gelöst, mit 3,6 ccm Phosphortrichlorid versetzt und unter Feuchtigkeitsabschluß und Rühren 1½ Std. am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Dann wird die gelbe Lösung von einem geringen sirupösen Rückstand abgegossen und das Benzol i. V. vollständig abdestilliert. Der verbleibende Sirup erstarrt beim Verreiben mit einem Gemisch von Gasolin/Essigester kristallin. Nach dem Absaugen wird aus Essigester unter Zusatz einiger Tropfen Wasser umkristallisiert. Prismatische Nadeln. Schmp. 167—168°. Ausbeute 6,2 g.

$C_{20}H_{26}O_6N_2S$ (422) Ber. N 6,63 S 7,59 OC_2H_5 21,30
Gef. » 6,58 » 7,73 OC_2H_5 21,05

Verseifung. 0,85 g von Verbindung XI werden mit 5 ccm n/2-Natronlauge etwa 24 Std. geschüttelt. Dabei geht der Ester vollkommen in Lösung. Beim darauffolgenden Ansäuern mit 50proc. Essigsäure fällt die Säure als weißer, kristalliner Niederschlag aus. Das abgespaltene Kohlendioxyd wurde in der üblichen Weise nachgewiesen. Reinigung der Säure durch Umkristallisieren aus viel Alkohol. Prismatische Nadeln vom Schmp. 190—192°. Ausbeute 0,2 g.

$C_{16}H_{18}O_3N_2S$ (318) Ber. N 8,82 S 10,06
Gef. » 8,84, 8,87 » 10,18 9,97

Säurehydrolyse von $C_{16}H_{18}O_3N_2S$. 0,1 g Substanz werden mit 1,5 ccm 38proc. Salzsäure im geschlossenen Reagensglas 3 Std. auf 135° erhitzt. Die braune, unangenehm riechende Flüssigkeit wird ausgeäthert. Die Ätherlösung hinterläßt nach dem Eindampfen 37 mg Phenylessigsäure, die nach Umkristallisieren aus Wasser (mit etwas Tierkohle) einen Schmp. von 73 bis 76° ergab (Mischschmelzpunkt).

Methylester. 0,6 g der Säure werden in 35 ccm Essigester gelöst und mit soviel ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt, bis eine bleibende Gelbfärbung eintritt. Nach dem Filtrieren wird die Lösung nacheinander mit 10proc. Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser ausgeschüttelt und i. V. zur Trockne eingedampft. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester (unter Zusatz weniger Tropfen Wasser) lange, dünne Nadeln vom Schmp. 189—192°. Ausbeute 0,4 g.

$C_{17}H_{20}O_3N_2S$ (332) Ber. N 8,44 S 9,94 OCH_3 9,63
Gef. » 8,41 » 9,31 OCH_3 9,72

Natrium-Verbindung von XI. 2,11 g von XI werden in 50 ccm abs. Benzol heiß gelöst und mit 0,12 g Natriumstaub versetzt. Die Lösung bleibt unter Feuchtigkeitsausschluß bei Raumtemperatur 1 Woche stehen. Dabei geht das Natrium unter langsamer Wasserstoffentwicklung in Lösung, während sich die

entstandene Natriumverbindung zum Teil voluminös ausscheidet. Nach beendeter Reaktion wird die Fällung durch Zugabe von Gasolin vervollständigt, abgesaugt, schnell mit etwas Gasolin nachgewaschen und sofort in einen Vakuumexsiccator gebracht. Schmp. 72° u. Zers. Ausbeute 1,2 g.

5,5-Dimethyl-thiazolidin-2,4-dicarbonsäure (XIII)

3 g Calcium-glyoxylat werden in 200 ccm Wasser heiß gelöst, die Lösung filtriert, mit einer filtrierten Lösung von 3,7 g Penicillamin-hydrochlorid in 20 ccm Wasser bei etwa 40° versetzt, und nach Zugabe von 2,6 ccm Piperidin über Nacht verschlossen stehengelassen. Dann werden 35 ccm 10proc. Sodalösung zugesetzt, der entstandene Niederschlag abgesaugt und das Filtrat i. V. bis auf 25 ccm eingedampft. Beim Ansäuern der alkalischen Flüssigkeit mit 32proc. Salzsäure unter Eiskühlung kristallisiert die Säure in Form eines feinpulverigen Niederschlages aus. Reinigung durch Umfällen aus verd. Natronlauge mit conc. Salzsäure. Nach Waschen mit Wasser, Alkohol und Äther Schmp. 202° u. Zers. Ausbeute 2,5 g.

$C_7H_{11}O_4NS$ (205) Ber. N 6,83 S 15,61
Gef. » 6,78 » 15,67

Dimethylester. 2 g der Säure XIII werden in 40 ccm Methanol suspendiert und unter Eiskühlung mit trockenem HCl gesättigt. Dabei geht die Säure vollkommen in Lösung. Der Chlorwasserstoff wird bei 65° aus der Lösung wieder ausgetrieben, das Methanol i. V. restlos abgedampft und der zurückbleibende Sirup mit 20proc. Sodalösung unter Eiskühlung bis zur alkalischen Reaktion digeriert. Das ungelöste Öl wird in Äther aufgenommen, die Ätherlösung zweimal mit Wasser gewaschen, über Glaubersalz getrocknet und i. V. eingedampft. Der Ester hinterbleibt als schwach gelb gefärbtes Öl. Ausbeute 1,4 g.

α-Carbäthoxy-phenaceturyl-dimethyl-thiazolidin-2,4-dicarbonsäure-dimethylester (XIV)

5,3 g Phenacetylamino-malonsäuremonoäthylester werden in 120 ccm abs. Benzol gelöst und mit 4,65 g des obigen Esters in 50 ccm abs. Benzol versetzt. Nach Zugabe von 2 ccm Phosphortrichlorid wird die Mischung 1½ Std. unter Rühren am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Danach wird das Benzol i. V. abgedampft und der kristalline Rückstand mit einem Gemisch von Gasolin und Essigester digeriert. Nach dem Absaugen und Umkristallisieren aus Essigester werden prismatische Stäbchen vom Schmp. 134—136° erhalten. Ausbeute 4 g.

$C_{22}H_{28}O_8N_2S$ (480) Ber. N 5,83 S 6,67 OC_2H_5 28,15
Gef. » 5,79 » 6,85 OC_2H_5 27,68

Kalium-Verbindung. 1,44 g von Verbindung XIV werden in 40 ccm abs. Benzol warm gelöst und mit 0,26 g Kaliumstaub versetzt. Die Mischung wird bei Feuchtigkeitsausschluß zunächst 5 Std. auf 40° erwärmt und dann 4 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. In dieser Zeit löst sich das Kalium unter Wasserstoffentwicklung langsam auf, während sich die Kaliumverbindung voluminös abscheidet. Der braungelbe Niederschlag wird rasch abgesaugt, mit etwas Benzol gewaschen und sofort in einen Vakuumexsiccator gebracht. Schmp. 70—75° u. Zers. Ausbeute 1,7 g.

$C_{22}H_{26}O_8N_2SK_2$ (556) Ber. K 14,03
Gef. » 14,53

Über Polyacetylene

Von *Hans Heinrich Schlubach* und *Viktor Wolf*

(Aus dem Chemischen Staatsinstitut, Hamburg, Universität)

(Eingelaufen am 31. Dezember 1949)

1. Über das Diacetylen (Butadiin-(1,3))

Das von A. von Baeyer[1]) entdeckte Diacetylen ist ungeachtet vielfacher Bemühungen, seine Darstellung zu verbessern, eine so schwer zugängliche Verbindung geblieben, daß Sir Jan Heilbron[2]) noch vor kurzem schrieb: „since the only alternative route to the diacetylene glycols, i. e., via diacetylene, is ruled out because of the practical difficulties involved in preparing this hydrocarbon in quantity." Daran hat auch die Tatsache nichts geändert, daß das Diacetylen jetzt als Nebenprodukt bei der Lichtbogensynthese des Acetylens[3]) anfällt, da bisher keine Möglichkeit seiner Versendung bekannt ist. Die Ausbeute beträgt 7% des gebildeten Acetylens, d. h. weniger als 1% der eingesetzten Kohlenwasserstoffe.

F. Straus und L. Kollek[4]), welche die bisher beste Methode für seine Gewinnung im Laboratorium angegeben haben, oxydierten die Kupferverbindung des Acetylens mit Kupfer(II)-chlorid. Da in ihr beide Wasserstoffatome des Acetylens durch Kupfer ersetzt sind, kann sie bifunktionell reagieren, und es muß dann nach den von W. H. Carothers entwickelten Grundsätzen eine vielfache Aneinanderreihung von Acetylenmolekeln zu hochmolekularen Ketten eintreten. In der Tat entstehen bei der Oxydation des Acetylenkupfers derartige Produkte in bedeutendem Umfange, und die Bildung des Diacetylens bei dieser Reaktion kann daher nur in gleicher Weise als eine Nebenreaktion angesehen werden, wie Carothers dieses hinsichtlich der Bildung dimolekularer Polymerisations- und Polykondensationsprodukte in einer Reihe analoger Fälle gezeigt hat.

Ein wesentlich günstigeres Ergebnis wäre daher zu erwarten gewesen, wenn man eine Kupferverbindung des Acetylens der Oxydation unterworfen hätte, in der nur eines der beiden Wasserstoffatome durch Kupfer ersetzt ist. Wir haben uns sehr bemüht, eine derartige Kupferverbindung zu erhalten, indem wir z. B. die Konzentration des Acetylens gegenüber dem Kupferreagens nach Möglichkeit erhöhten, in großer Verdünnung arbeiteten und die Temperatur auf 0° herabsetzten. Allein es ist uns nicht

[1]) B. 18, 2272 (1885).
[2]) Soc. 1947, 1580.
[3]) F. Zobel, Z. Ang. B 20, 260 (1948); W. Franke: Z. Ang. A 61, 45 (1949).
[4]) B. 59, 1664 (1926).

gelungen, die gesuchte Monokupferverbindung zu erhalten, in jedem Falle bildete sich sogleich die Dikupferverbindung.

Monosubstituierte Verbindungen des Acetylens sind jedoch von anderen Metallen bekannt. Z. B. bildet das Natrium bei Temperaturen unter 180° und vor allen Dingen in flüssigem Ammoniak das Mononatrium-acetylen. Die Verwendung dieser Verbindung eröffnete daher günstigere Aussichten für eine ergiebigere Diacetylen-Bildung, insbesondere in flüssigem Ammoniak, da sie in diesem löslich ist, sofern eine geeignete Methode der oxydativen Kupplung gefunden würde.

Sauerstoff allein oxydierte in flüssigem Ammoniak gelöstes Mononatriumacetylen nicht, bei Gegenwart eines Eisenoxyd-Katalysators konnten aber bis zu 5,2% Diacetylen erhalten werden. Die Ausbeuten wurden auf das eingesetzte Natrium bezogen, indem man mit Kupplung von 2 Molekeln Natrium-acetylen zu einer Molekel Diacetylen rechnete. Das gebildete Diacetylen setzte sich sogleich mit Natriumamid, das aus dem Natriumoxyd entstanden war, um und fiel daher nur als Natriumverbindung an. Setzten wir aus ihr nach Abdampfen des Ammoniaks das Diacetylen durch Hydrolyse in Freiheit, so wurde es in dem stark alkalischen Medium sogleich vollständig polymerisiert. Nahmen wir aber die Zerlegung durch Umsetzung mit Ammoniumchlorid in flüssigem Ammoniak vor, so konnte es leicht ohne erhebliche Verluste in freiem Zustande erhalten werden. Da es zusammen mit dem Ammoniak verdampfte, wurde das letztere in gekühlter 40proc. Schwefelsäure absorbiert und das Diacetylen durch Kondensation bei —78° gewonnen. Qualitativ wurde es als in salpetersaurer Lösung gelbes Silbersalz nachgewiesen, quantitativ wurde es nach dem Vorgange von A. A. Noyes und C. W. Tucker[5]) als kristallisiertes Hexabromid bestimmt.

Da die Oxydation mit Sauerstoff keine befriedigenden Ausbeuten lieferte, wurden andere Oxydationsmittel versucht. Hier erwies sich Kaliumpermanganat als recht geeignet, da es in flüssigem Ammoniak leicht löslich ist und dieses Lösungsmittel nicht angreift. Da beide Reaktionsteilnehmer in gelöstem Zustande zur Einwirkung gelangen, erfolgte die Umsetzung fast augenblicklich und die rote Farbe der Permanganatlösung schlug bei Zugabe zur Natriumacetylenlösung sogleich in das Grün des Manganats um. Hier wird das gebildete Diacetylen durch Umsetzung mit unverbrauchtem Natriumacetylen in seine Natriumverbindung übergeführt. Nimmt man nach Analogie an, daß sich die Mononatriumverbindung des Diacetylens bildet, so sind zur Bildung von einem Mol Diacetylen drei Mol Natriumacetylen erforderlich. Die Reaktion verläuft nach dem Schema:

$$2\ HC{\equiv}CNa + 2\ KMnO_4 \cdots HC{\equiv}C{-}C{\equiv}CH + 2\ KNaMnO_4$$

$$HC{\equiv}CNa + HC{\equiv}C{-}C{\equiv}CH = NaC{\equiv}C{-}C{\equiv}CH + HC{\equiv}CH$$

[5]) Am. Soc. 19, 123 (1897).

Demnach sollte mindestens ein Drittel des als Natriumacetylen eingesetzten Acetylens wieder frei werden. In der Tat wurden 46,5% als Acetylen wiedergefunden bei 35,2% Diacetylen und 17,6% Polymerisat, letzteres entstanden durch fortlaufende oxydative Kupplung des schon gebildeten Natrium-diacetylens. Bei jeder weiteren Stufe wird Natriumacetylen zur Ausbildung der Natriumverbindung verbraucht und mit steigender Menge an Polymerisat steigt auch die Menge freiwerdenden Acetylens über ein Drittel hinaus. Wegen dieser Folgereaktion erwies sich die Diacetylen-Ausbeute als besonders empfindlich gegen einen Überschuß an Oxydationsmittel:

Äquival. $KMnO_4$ (2 $KMnO_4$: 3 NaC_2H = 1)	% Diacetylen	g Polymerisat
0,75	24,1	0,3
0,82	31,2	0,24
0,9	35,1	0,22
0,97	30,6	—
1,2	22,1	0,35
1,35	16,9	—

Diese Ausbeuteverminderung betraf die Einwirkung überschüssigen Oxydationsmittels auf das gebildete Natrium-diacetylen. Aber auch das nach der Zersetzung freie Diacetylen wurde durch Permanganat oxydativ verändert. Dieses konnte auf zweierlei Weise gezeigt werden.

Das bei der Oxydation zunächst entstehende grüne Manganat disproportioniert sich bei der Zersetzung zu Mangandioxyd und Permanganat. Während bei der obigen Versuchsreihe das letztere sofort nach der Zersetzung durch das in flüssigem Ammoniak gut lösliche Mangan(II)-nitrat reduziert worden war, konnte die Einwirkung des Permanganats auf das freie Diacetylen gezeigt werden, wenn man unter sonst gleichen Bedingungen die nachträgliche Reduktion fortließ:

Oxydation mit 1,2 Äquival. $KMnO_4$ und Zersetzung mit NH_4Cl	% Diacetylen	g Polymerisat
Reduktion mit Mangan(II)-nitrat	22,1	0,35
Ohne Reduktion	13,7	0,35
„ „	12,7	0,45

Es lag nahe, durch Reduktion vor der Zersetzung die Einwirkung von Permanganat auf freies Diacetylen ganz zu vermeiden, doch erhielten wir dann fast gar kein Diacetylen und sehr viel Polymerisat. Anscheinend wurde im Gegensatz zum freien Diacetylen seine Natriumverbindung vom Reduktionsmittel verändert.

Permanganat oxydierte in flüssigem Ammoniak Acetylen allein überhaupt nicht, bei Zusatz von festem Kaliumhydroxyd entstanden Spuren

von Diacetylen und erst das Natriumacetylen ergab die guten Ausbeuten. Löste man dagegen freies Diacetylen in flüssigem Ammoniak, so wurde es in wenigen Minuten von Permanganat oxydiert. Hierbei entstand Mangandioxyd und es bildete sich anscheinend als erste Stufe das noch unbekannte Tetra-acetylen, da, ähnlich wie dieses vom Triacetylen[6]) beschrieben ist, nach Abdampfen des Ammoniaks Zersetzung unter Funkensprühen und Verpuffung eintrat.

Die Einwirkung von überschüssigem Permanganat auf bereits gebildetes Diacetylen trat auch in Erscheinung, als in Umkehrung des Verfahrens die Natrium-acetylen-Lösung zu der Permanganatlösung eingetropft wurde. Das eintretende Natrium-acetylen sollte sofort zu freiem Diacetylen und Kalium-natrium-manganat umgesetzt werden und so die Bildung des erwiesenermaßen angreifbaren Natrium-diacetylens vermieden werden. Doch sank wegen der langen Einwirkungsdauer des überschüssigen Permanganats auf freies Diacetylen die Ausbeute auf 3,25%, während die Menge des Polymerisats auf 0,65 g anstieg.

Bei Einwirkung der optimalen Menge von 0,9 Äquivalenten Permanganat und nachfolgender Reduktion mit Hydroxylamin-hydrochlorid wurde eine Diacetylen-Ausbeute von 27% erreicht. Zinnchlorür erwies sich wegen seiner Schwerlöslichkeit in flüssigem Ammoniak als weniger brauchbar.

Wurde unter den für Natrium besten Bedingungen Kalium angewandt, so fiel die Ausbeute auf 24%. Der Vorteil der leichteren Oxydierbarkeit des Kaliumacetylens wird augenscheinlich mehr als aufgewogen durch die erhöhte Oxydierbarkeit des Kalium-diacetylens.

Der Verlauf der Diacetylenbildung durch Oxydation des Natriumacetylens ist damit klargestellt. Da die Umsetzungen in wenigen Minuten verlaufen, ist es bei Einhaltung der optimalen Bedingungen ohne Schwierigkeit möglich, innerhalb von wenigen Stunden das Diacetylen in einer Ausbeute von 35% zu erhalten. F. Straus und L. Kollek benötigten hierzu 2½ Tage bei einer Ausbeute von 19%. Wir konnten bei Einhaltung der von ihnen angegebenen Bedingungen im Höchstfalle 12,85% erreichen.

2. Über das Methyl-diacetylen (Pentadiin-(1,3))

Das Methyl-diacetylen wurde von Ch. Prévost[7]) durch Einwirkung von alkoholischem Kali auf 2,3,4,5-Tetrabrompentan in sehr schlechter Ausbeute erhalten.

Bei der Umsetzung von 2 Mol Natrium-acetylen mit Methylenchlorid oder -bromid sollte das isomere, noch unbekannte Pentadiin-(1,4) ent-

[6]) W. Hunsmann, Z. Ang. A 61, 450 (1949).
[7]) C. r. 182, 854 (1926).

stehen. A. L. Henne und K. W. Greene[8]) erwähnen, daß bei —33° die beiden Verbindungen in flüssigem Ammoniak nicht miteinander reagieren, eine Beobachtung, die wir bestätigen konnten. Aber bei 20° und 8—12 Atü wurden 8% eines bei Zimmertemperatur flüssigen Kohlenwasserstoffs erhalten, der in der Reaktion als Natriumverbindung anfiel. Da er überaus leicht polymerisierte, begegnete die Freilegung aus seiner Natriumverbindung erheblichen Schwierigkeiten. Aus zahlreichen Versuchen ergab sich schließlich als eine gute Methode, die trockene Natriumverbindung durch Eintropfen eines Gemischs gleicher Teile Benzylalkohol und 50proc. Essigsäure i. V. zu zerlegen und den freigewordenen Kohlenwasserstoff bei einer Badtemperatur von 35 bis 40° sogleich durch Vakuum-Wasserdampfdestillation in eine auf —78° gekühlte Vorlage überzutreiben. Noch höhere Ausbeuten konnten erreicht werden, als die Umsetzung des Natrium-acetylens mit Methylenchlorid bei +40° durchgeführt und die Zersetzung der Natriumverbindung in flüssigem Ammoniak durch Ammoniumchlorid vorgenommen wurde. Unter diesen Bedingungen erreichte sie 23,6%, auf eingesetztes Methylenchlorid bezogen.

Nach der Gleichung:

$$Cl—CH_2—Cl + 3\,NaC{\equiv}CH \rightarrow HC{=}C—CH_2—C{\equiv}CNa + 2\,NaCl + HC{\equiv}CH$$

sollte hierbei neben Natriumchlorid und Acetylen die Natriumverbindung des Pentadiin-(1,4) entstehen. Da der erhaltene Kohlenwasserstoff nicht die für diese Verbindung zu erwartenden Eigenschaften zeigte, wurde geprüft, ob ein nach dem Schema:

$$HC{\equiv}CNa + BrCH_2—C{\equiv}CH + HC{\equiv}CNa$$

$$\rightarrow HC{\equiv}C—CH_2—C{\equiv}CNa + NaBr + HC{=}CH$$

aus Natrium-acetylen und Propargylbromid gewonnener Kohlenwasserstoff die gleichen Eigenschaften aufwies. Das Propargylbromid wurde bei — 70° unter lebhaftem Rühren zu der Lösung des Natrium-acetylens in flüssigem Ammoniak, bei einem günstigsten Verhältnis von Natriumacetylen : Propargylbromid = 3 : 1, zugegeben, und die gebildete Natriumverbindung mit Benzylalkohol-Essigsäure oder Ammonchlorid wie bei der Reaktion mit Methylenchlorid zersetzt. Es wurden, bezogen auf das eingesetzte Propargylbromid, 17,9 und 16,3% eines Kohlenwasserstoffs erhalten, der sich mit dem aus Methylenchlorid erhaltenen als identisch erwies, daneben 44% eines bromfreien Polymerisats und 35% Propargylamin. Die vollständige Umsetzung des Propargylbromids wurde durch Bestimmung des gebildeten Natriumbromids bestätigt.

Der frisch dargestellte Kohlenwasserstoff war farblos, am Tageslicht und bei Zimmertemperatur färbte er sich in wenigen Minuten gelb,

[8]) Am. Soc. **67**, 484 (1945).

bei — 35° und im Dunkeln konnte er längere Zeit aufbewahrt werden. Die Konstanten der nach den beiden Methoden erhaltenen Verbindungen waren die folgenden:

	Sdp.	Schmp.	n_D^{20}	D_{20}^4	R_D
Aus Methylenchlorid	75—78,5°	—45 bis—35°	1,4717	0,7926	
„ Propargylbromid	76—77°	—41,5 bis —38,5°	1,4817	0,7909	23,18
nach Prévost	54—56°	—	1,4436	0,7375	

Die von Prévost erhaltene Verbindung ist von der unsrigen verschieden gewesen. Auffallend ist der von uns gefundene hohe Siedepunkt, doch ist der von Prévost für ein Pentadiin angegebene Siedepunkt unwahrscheinlich, nachdem R. Lespieau und Journaud[9]) für das Penten(3)-in(1) einen solchen von 62°/760 mm und R. A. Jacobsen und W. H. Carothers[10]) für das Penten(1)-in(3) 59°/760 mm gefunden haben, den wir bestätigen konnten. Da der Siedepunkt bei geraden Ketten gleicher C-Atom-Zahl mit zunehmender Entsättigung steigt, ist er für ein Diin nicht unter denen der entsprechenden En-ine zu suchen. Wie weiter unten beim Dimethyl-diacetylen ausgeführt wird, weisen alle bisher bekanntgewordenen Diacetylen-Derivate sogar einen anomal hohen Siedepunkt auf.

Nach der Bildungsgleichung sollte das Pentadiin-(1,4) mit zwei endständigen Acetylengruppen vorliegen. Die Kupferverbindung des Kohlenwasserstoffs enthält aber nur ein Atom Kupfer und die Silberverbindung nur ein Atom Silber. Nun bildet aber das Heptadiin-(1,6) trotz zweier endständiger Acetylengruppen nur eine Mono-kupferverbindung, die wir feststellen konnten. Ein sicherer Schluß ließ sich daher aus dem obigen Befund nicht ziehen. Bei der Hydrierung wurden 88% der für ein Pentadiin berechneten Menge Wasserstoff bei Verlust von ein wenig Ausgangssubstanz durch Polymerisation aufgenommen und reines Pentan erhalten, bei der Bromierung wurden 4 Atome Brom angelagert. Eine Entscheidung darüber, ob das Pentadiin-(1,4) oder -(1,3) vorlag, konnten diese Umsetzungen nicht bringen. Es wurde daher weiter geprüft, ob die in der üblichen Weise hergestellte Grignardverbindung eine Mono- oder Dicarbonsäure lieferte. Es wurde eine Monocarbonsäure gefunden. Gegen diesen Befund kann geltend gemacht werden, daß nach R. Lespieau und G. Vavon[11]), das Dipropargyl sowohl eine Mono- wie eine Di-magnesiumverbindung und infolgedessen eine Mono- und eine Dicarbonsäure bildet. Eine Entscheidung konnte aber auf folgendem Wege herbeigeführt werden: Bei der Methylierung mit Methyljodid und Natriumamid in flüssigem Ammoniak, bei der nach T. H. Vaughn,

[9]) Bull. soc. Chim. (4) **49**, 423 (1931).
[10]) Am. Soc. **55**, 1622 (1933).
[11]) C. r. **148**, 1332 (1909); **157**, 1439 (1913).

R. R. Vogt und J. A. Nieuwland[12]) nur eine bereits vorhandene endständige Acetylenverbindung methyliert wird, sollte aus dem Pentadiin-(1,4) das Heptadiin-(2,5), aus dem Pentadiin-(1,3) das Hexadiin-(2,4), das wohlbekannte Dimethyl-diacetylen, entstehen. Es wurde das Dimethyl-diacetylen mit seinem charakteristischen hohen Schmp. 64,5° gefunden. Damit ist für unsere Verbindung der Nachweis der Konstitution eines Pentadiins-(1,3) erbracht.

Da nach der Bildungsweise auf irgendeiner Stufe der Umsetzungen eine Umlagerung eingetreten sein muß, wurde untersucht, ob dieses schon vor der Freilegung des Kohlenwasserstoffs in der Natriumverbindung erfolgt sei. Bei der Einwirkung von Kohlendioxyd konnte nur die Bildung von Acetylenmono- und -dicarbonsäure nachgewiesen werden, bei der Methylierung wurde kein Methylderivat erhalten. Es ist möglich, daß die bei der Umsetzung in flüssigem Ammoniak primär auftretende Natriumverbindung keine Metallverbindung eines endständigen Acetylenkohlenwasserstoffs im üblichen Sinne ist, sondern daß es sich um eine jener von M. Bourguel[13]) nachgewiesenen ammoniakhaltigen Verbindungen handelt, die sich weder carboxylieren noch methylieren lassen. Die Frage, in welcher Stufe die Umlagerung eingetreten ist, bleibt daher offen.

Das Methyl-diacetylen ist jetzt durch die Umsetzung von Natriumacetylen mit Methylenchlorid eine leicht zugängliche Verbindung geworden.

3. Über das Dimethyl-diacetylen (Hexadiin-(2,4))

(Mitbearbeitet von Walter Justus)

Das Dimethyl-diacetylen wurde von G. Griner[14]) durch Oxydation des Allylen-kupfers mit Ferricyankalium erhalten. Das hierzu benötigte Allylen war auf dem üblichen Wege aus Propylenbromid gewonnen. Später zeigte J. Novak[15]), daß es besser aus einem Magnesiumcarbid von der Zusammensetzung Mg_2C_3 erhalten wird, das bei der Einwirkung verschiedener Kohlenstoffverbindungen auf Magnesiummetall bei Temperaturen über 650° entsteht. Da wir größere Mengen Allylen benötigten, haben wir diese Reaktion etwas eingehender verfolgt. Novak bezog seine Ausbeuten auf das Reaktionsprodukt, während wir die Menge des zur Umsetzung gebrachten Magnesiums zugrunde legten. Wir konnten die Beobachtung Novaks bestätigen, daß bei 700° die maximalen Ausbeuten erreicht werden. Sauerstoff in jeder Form mindert sie herab, da ein entsprechender Teil des Magnesiums durch Oxydbildung dem Umsatz zu Carbid entzogen wird. Die von Novak bei Anwendung von

[12]) Am. Soc. 56, 2120 (1934).
[13]) Ann. Chim. (10) 3, 191, 325 (1925).
[14]) C. r. 105, 283 (1887); Ann. Chim. (6) 26, 245, 347 (1892).
[15]) Z. phys. Ch. 73, 513 (1910).

Pentan angegebenen Ausbeuten von 74% konnten nicht erreicht werden; sie lagen bei uns zwischen 40 und 50%. Auch höhere Kohlenwasserstoffe, wie Paraffinöl, ergaben etwa 40% Allylen, Propan eine solche von 34%. Die höchsten Ergebnisse mit 55—63% wurden mit Äthylen erreicht. Wir konnten auch die auffallende Tatsache bestätigen, daß Toluol im Gegensatz zum Benzol Magnesium bei 700° so gut wie gar nicht angreift. Sie läßt sich schwer mit der mehrfach geäußerten Ansicht[16]) in Übereinstimmung bringen, daß es wasserstoffhaltige Radikale sein müssen, die mit dem Magnesium reagieren. Andererseits überzeugten wir uns, daß Kohlenstoff allein in Gestalt von Pflanzenkohle, Koks, Steinkohle oder Graphit mit Magnesium bei 700° nur spurenweise Carbide bildet. Die Ausbeuten an Carbid würden sich noch weiter steigern lassen, wenn man in einem Drehofen arbeiten würde, denn so könnte ständig eine Freilegung der Oberfläche der Magnesiumteilchen erreicht werden, die sich andernfalls durch Umhüllung mit dem Carbid der vollständigen Umsetzung entziehen. Nach dem Verfahren von Novak lassen sich also größere Mengen Allylen leicht gewinnen.

Die von G. Griner angewandte Methode der Oxydation des Allylenkupfers mit Ferricyankalium ergab günstigenfalls nur 50% Ausbeute. Wir übertrugen daher die ältere Methode der Oxydation mit Sauerstoff nach C. Glaser[17]) auf das Allylen-kupfer. Bei genauer messender Verfolgung der Sauerstoffaufnahme wurde zunächst festgestellt, daß in der wäßrig-ammoniakalischen Aufschwemmung aus dem Allylenkupfer quantitativ das Allylen zurückgebildet wird. In reinem Alkohol wird es durch Sauerstoff nicht angegriffen, aber sogleich auf Zusatz von Ammoniak. Von den untersuchten niederen Alkoholen erwies sich Methanol am geeignetsten, von der Verwendung höherer, mit Wasser nicht mischbarer Alkohole wurde abgesehen, da das gebildete Dimethyl-diacetylen nach beendeter Oxydation mit Wasser ausgefällt werden muß. Die Alkohole wurden hierbei zu Aldehyden oxydiert, beim Methanol scheint auch das Ammoniak oxydiert zu werden, da beim Versetzen der oxydierten Lösung mit verd. Schwefelsäure nitrose Gase beobachtet wurden. Der Sauerstoffverbrauch betrug das Mehrfache der für die Oxydation des Allylenkupfers erforderlichen Menge, ein bestimmtes stöchiometrisches Verhältnis ließ sich aber nicht erkennen. Die Oxydation des Allylenkupfers und der Alkohole erfolgt gekoppelt, denn nach vollständiger Oxydation des ersteren hörte die Sauerstoffaufnahme auf. Die Ausbeuten waren erheblich besser als nach dem Verfahren von Griner. In Methanol erreichten sie 74%.

Bei einem Versuch der Oxydation des Allylen-kupfers mit Kupfer-(II)-chlorid nach F. Straus und L. Kollek[4]) wurde das Dimethyldiacetylen in einer Ausbeute von 48,2% erhalten.

[16]) Vgl. z. B. F. Irmann und W. D. Treadwell, Helv. 30, 775 (1947).
[17]) A. 154, 159 (1870).

Der von G. Griner mit 64° angegebene Schmelzpunkt wurde bei der sorgfältig getrockneten Verbindung bei 68,5° gefunden. Abgesehen von dem für einen Kohlenwasserstoff der Hexanreihe ungewöhnlich hohen Schmelzpunkt fällt auch der Siedepunkt von 129° ganz aus der Reihe der isomeren Verbindungen heraus, denn das Benzol siedet bei 80°, das Dipropargyl bei 86—87°. Der Siedepunkt liegt also mindestens 42° höher als der des nächst tiefer siedenden Isomeren. Dem n-Hexan gegenüber (Sdp. 69°) beträgt der Unterschied sogar 60°. Das Dimethyl-diacetylen teilt diese Eigentümlichkeit mit anderen substituierten Diacetylenen mit konjugierten dreifachen Bindungen, denn das Diäthyl-diacetylen[18]) siedet um 40° höher als das n-Octan, das Methyl-diacetylen um 40° höher als das n-Pentan. Kryoskopische Molekulargewichtsbestimmungen des Dimethyl-diacetylens in Benzol und des Methyl-diacetylens in Cyclohexan ließen keine Association erkennen. Bei der Häufung von dreifachen Bindungen scheinen besondere zwischenmolekulare Kräfte in Erscheinung zu treten, welche den Dampfdruck erniedrigen.

Auf dem Wege der Darstellung des Dimethyl-diacetylens durch Luftoxydation des aus Magnesiumcarbid erhaltenen Allylenkupfers ist auch diese Polyacetylen-Verbindung eine leicht zugängliche Verbindung geworden.

4. Über das Dipropargyl (Hexadiin-(1,5))

Da dieser Kohlenwasserstoff schon lange bekannt[19]) und eingehend untersucht ist, haben wir nur geprüft, ob er auf dem analogen Wege wie das Pentadiin gewonnen werden kann.

Läßt man Äthylenbromid in flüssigem Ammoniak auf Natriumacetylen bei —33° ohne Druck einwirken, so erhält man, wie A. L. Henne und K. W. Greene[8]) dies bereits bemerkt haben, kein Hexadiin. Als wir jedoch die Temperatur auf +20° und den Druck auf 10 bis 12 Atü steigerten, erhielten wir bei Zersetzung der Natriumverbindung mit Benzylalkohol und Essigsäure 5,9%, bei Zersetzung mit Ammoniumchlorid in flüssigem Ammoniak 9,5% Dipropargyl, bezogen auf das eingesetzte Äthylenbromid. Eine weitere Steigerung der Temperatur auf +40° ergab nur Polymerisat. Neben den Verlusten durch Polymerisation dürfte die Rückbildung von Acetylen nach dem Schema:

$$Br \cdot CH_2 — CH_2 \cdot Br + 2\,NaC{\equiv}CH \rightarrow 2\,NaBr + 3\,CH{\equiv}CH$$

die geringen Ausbeuten an Dipropargyl bewirken.

[18]) G. Dupont, C. r. 148, 1523 (1909).
[19]) L. Henry, B. 6, 956 (1873).

Die Einwirkung von Butin(1)-bromid(4) auf Natrium-acetylen ergab ähnliche geringe Ausbeuten. Das Bromid wurde aus dem Butin(1)-ol(4) mittels Phosphortribromid erhalten, der Alkohol konnte nach Patentangaben aus Natriumacetylen und Äthylenoxyd leicht dargestellt werden. Auch hier trat bei —33° keine Umsetzung ein, bei +4° und 4 Tagen Einwirkung wurden 3,6%, bei +20° und 1½ Tagen Versuchsdauer 4,9% Dipropargyl erhalten.

Die Konstanten der auf den beiden Wegen erhaltenen Kohlenwasserstoffe waren die folgenden:

	Sdp. 760 mm	Schmp.	n_D^{20}
Aus Äthylenbromid	83 —87°	—25°	1,4551
„ Butinbromid	82,5—88°	—20°	1,4562

Die Kupferverbindungen enthielten 43,0% und 44,9% Cu (ber. $C_6H_5 \cdot Cu$ 45,3%), die Silberverbindungen 63,1% und 62,4% Ag (ber. C_6H_5Ag 58,3%; $C_6H_4Ag_2$ 73,9%). In keinem Falle konnte also eine Dikupfer- und Disilberverbindung erhalten werden.

A. Faworsky[20]) hat durch Behandlung des Dipropargyls mit alkoholischem Kali das Dimethyl-diacetylen erhalten. Die Umkehrung dieser Umlagerung, die er durch Erhitzen mit Natrium bei mehreren Monoacetylenen erreichen konnte, ist ihm bei Diinen anscheinend nicht geglückt. In der Tat ist es nicht möglich, durch Erhitzen von Dimethyldiacetylen mit Natrium das Dipropargyl zu erhalten. Die Reaktion, sobald sie nach Erreichen des Schmelzpunktes des Natriums einmal eingetreten war, verlief so heftig, daß sie zur Explosion ausartete. Bei vorsichtigem Erwärmen mit einer flüssigen Kalium-Natrium-Legierung wurde eine sehr zersetzliche, selbstentzündliche braune Verbindung erhalten. Auch die Anwendung der von M. Bourguel[21]) eingeführten Methode, die Isomerisierung durch Erhitzen mit Natriumamid in Petroleum bei 120—160° zu bewirken, führte nicht zum Ziele. Eine Isomerisierung konnte dagegen bei der Behandlung von Dimethyl-diacetylen mit Natrium in flüssigem Ammoniak nachgewiesen und eine gelbe Kupferverbindung erhalten werden. Eine Freilegung des Dipropargyls aus seiner Natriumverbindung ist ohne vollständige Polymerisation nicht gelungen.

Für das nach R. Lespieau und Journaud[22]) aus 1,3,-Dibrompropan und Natriumacetylen dargestellte Heptadiin-(1,6) ergab die Vakuum-Wasserdampfdestillation eine verbesserte Reinigungsmöglichkeit. Für die reinste Verbindung wurde ein Sdp. 760 mm = 110,5° und ein $n_D^{20} = 1{,}4447$ gefunden.

[20]) J. pr. (2) **37**, 382 (1888); **44**, 230 (1891).
[21]) Ann. Chim. (10) **3**, 191 (1925).
[22]) C. r. **188**, 1410 (1929).

5. Über das Methyl-vinyl-acetylen (Penten(1)-in(3))

(Mitbearbeitet von Carl-Heinz Köhncke)

Von J. A. Nieuwland[23]) ist die nach Einleiten von Acetylen in einen Kupfer(I)chlorid-Ammonium-chlorid-Katalysator erfolgende Polymerisation so gedeutet, daß unter dem Einfluß des Katalysators ein Teil des Acetylens in eine isomere „aktive" Form umgewandelt wird, die sich an eine zweite Molekel Acetylen anlagert:

$$CH{\equiv}CH + {>}C{=}CH_2 \rightarrow CH{=}C{-}CH{=}CH_2$$

Diese Art von Polymerisation soll auf Verbindungen begrenzt sein, in denen mindestens ein Wasserstoffatom an einer endständigen Acetylengruppe verfügbar ist. Sie sollte sich daher auch mit einseitig substituierten Acetylenen durchführen lassen. Dieses ist bei dem Vinylacetylen der Fall, denn es polymerisiert sich, wenn auch bedeutend langsamer als das Acetylen, zu der tetrameren Verbindung:

$$CH_2{=}CH{-}C{\equiv}C{-}CH{=}CH{-}CH{=}CH_2$$

Analog sollte sich das Methyl-acetylen, das Allylen, zum Dimethylvinyl-acetylen polymerisieren:

$$CH_3{-}C{\equiv}CH + {>}C{=}CH{-}CH_3 \rightarrow CH_3{-}C{\equiv}C{-}CH{=}CH{-}CH_3$$

Wir haben gefunden, daß zwar das Allylen vom Kupfer(I)-chlorid-Katalysator ebenso rasch aufgenommen wird wie das Acetylen. Aber selbst nach drei Wochen hatte sich nur spurenweise ein flüssiger Kohlenwasserstoff gebildet. Die Reaktion von Nieuwland läßt sich also nicht auf alle einseitig substituierten Acetylenverbindungen übertragen. Dagegen reagiert das Allylen unter der Einwirkung des Kupfer(I)-chlorid-Katalysators mit Acetylen. Neben den bekannten Polymeren des Acetylens wird hierbei das Methyl-vinyl-acetylen $CH_3{-}C{\equiv}C{-}CH{=}CH_2$ gebildet, ein Zeichen, daß auch das Allylen in Reaktion getreten ist. Da es mengenmäßig gegenüber dem Vinyl- und Divinyl-acetylen zurücktritt, ergibt sich, daß die endständige Acetylengruppe im Allylen derjenigen im Acetylen oder Vinyl-acetylen an Reaktionsfähigkeit nachsteht. Das Methyl-vinyl-acetylen hatte die Konstanten Sdp. 59,2°; $n_D^{20} = 1{,}4494$; M = 70 und erwies sich als identisch mit der Verbindung, die von R. A. Jacobsen und W. H. Carothers[24]) durch Methylierung von Vinyl-acetylen erhalten wurde.

Das unterschiedliche Verhalten des Vinyl- und des Methyl-acetylens gegenüber dem Kupfer(I)-chlorid-Katalysator legt die Frage nahe, wieweit die Fähigkeit zur Polymerisation nach Nieuwland von der Natur der Substituenten im Acetylen abhängt.

[23]) Am. Soc. **53**, 4197 (1931).
[24]) Am. Soc. **55**, 1622 (1933).

Beschreibung der Versuche

1. Versuche zur Darstellung eines Monokupfer-acetylens

In Wasser, das bei 0° mit Acetylen gesättigt war, wurde unter Rühren eine aus 10 g Kupfersulfat, 40 ccm conc. Ammoniak und 30 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 500 ccm Wasser hergestellte Ilosvaysche Lösung eingetropft. Die anfangs rote Fällung verfärbte sich nach dem Abfiltrieren und Auswaschen mit Wasser braun. Die Analyse der Kupferverbindung wurde entweder feucht nach J. Scheiber[25]) durch Oxydation mit schwefelsaurer Permanganatlösung oder trocken nach H. Erdmann und O. Makowka[26]) durchgeführt, das Kupfer elektrolytisch bestimmt. Bei der feuchten Analyse wurde, bezogen auf Cu_2C_2 = 100 Cu, 107,1 Cu, bei der trocknen Analyse, bezogen auf $Cu_2C_2 + H_2O$ = 100 Cu, 100,65% Cu gefunden.

Um eine höhere Konzentration des Acetylens gegenüber dem Kupferreagens zu erreichen, wurde eine gesättigte Lösung des Acetylens in Aceton angewandt. In 400 ccm Aceton wurden bei 0° 5,8 g Acetylen gelöst und die gleiche Ilosvaysche Lösung wie oben zugegeben. Der sich infolge Ausfällung des Kupfersalzes durch Aceton anfänglich bildende weiße Niederschlag wurde nach wenigen Sekunden durch den braunroten des Kupferacetylens abgelöst. Der nach dem Absitzen dunkelbraune Niederschlag wurde unter Stickstoff gewaschen und wie oben analysiert: Cu = 97,7%.

Bei einem anderen Versuche wurde die Ilosvaysche Lösung auf das Doppelte verdünnt und während des Eintropfens in das zuvor mit Acetylen bei 0° gesättigte Aceton Acetylen eingeleitet. Cu = 99,83%.

2. Oxydation von Natrium-acetylen mit Sauerstoff

Zu einer nach J. A. Nieuwland und Mitarbeitern[27]) aus 8 g Natrium in 300 ccm flüssigem Ammoniak hergestellten Lösung von Natrium-acetylen wurden 2,5 g Eisen(III)-oxyd gegeben und 4 Stdn. ein lebhafter Strom trocknen Sauerstoffs hindurchgeleitet. Die austretenden Gase wurden in einem weiten Einleitungsrohr, das einen Krustenabstreifer enthielt, in einen mit eisgekühlter 40proc. Schwefelsäure beschickten Dreihalskolben eingeleitet, der einen Tropftrichter für die Zuführung weiterer Schwefelsäure und einen Rückflußkühler enthielt, durch den die nicht absorbierten Gase abgeleitet wurden. Nach Passieren einer Waschflasche mit Schwefelsäure und Methylrot zur Kontrolle der Vollständigkeit der Ammoniakabsorption wurden sie in zwei Spiralvorlagen bei —78° kondensiert.

Nach beendeter Sauerstoffeinleitung wurde am Reaktionsgefäß das Gaseinleitungsrohr gegen ein verschließbares Einschüttelgefäß ausgewechselt und 27 g trocknes Ammoniumchlorid in kleinen Portionen eingetragen. Hierauf wurde das Ammoniak unter gewöhnlichem Druck abgedampft und kurz vor Erreichen der Trockne mit dem Durchleiten eines langsamen Stickstoffstromes begonnen. Der Reaktionskolben wurde darauf im Wasserbad erwärmt und das Durchleiten des Stickstoffs so lange fortgesetzt, bis eine Abgasprobe mit ammoniakalischer Silberlösung keine Trübung mehr gab. Darauf wurde auch der Ammoniakabsorptionskolben so lange unter Durchleiten von Stickstoff im siedenden Wasserbad erwärmt, bis sich in den Abgasen mit salpetersaurer Silbernitratlösung kein Diacetylen mehr nachweisen ließ. Der kristallisierte Inhalt der tiefgekühlten

[25]) B. 41, 3816 (1908).
[26]) Fr. 46, 128 (1907).
[27]) J. Org. Chem. 2, 1 (1937).

Vorlagen wurde unter Durchleiten eines Wasserstoffstromes und Erwärmen in zwei Bromierungsvorlagen nach F. Straus und L. Kollek geleitet, das überschüssige Brom und Chloroform auf dem Wasserbad verdampft und die Gesamtheit der kristallisierten Hexabromide des Diacetylens gewogen. Gefunden: 4,8 g Hexabromid = 0,45 g Diacetylen = 5,2% d. Th.

3. Oxydation von Natrium-acetylen mit Permanganat

Zu einer aus 2 g Natrium erhaltenen Lösung von Natrium-acetylen in etwa 250 ccm flüssigem Ammoniak wurden unter stetem Rühren bei etwa —40° 8,22 g Kaliumpermanganat (= 0,9 Äquivalente) im Verlaufe von etwa 30 Minuten zugegeben. Vor Zugabe jeder neuen Portion Permanganat wurde gewartet, bis die rote Farbe der Permanganatlösung in Grün umgeschlagen war. Darauf wurden zur Zersetzung der Natriumverbindung 11,2 g trocknes Ammoniumchlorid (= 1½ d. Th., bezogen auf anwesende Natrium- und Kaliumionen) in kleinen Anteilen zugegeben. Die Farbe schlägt hierbei in Rotviolett um. Unter weiterem starken Rühren wurden hierauf sogleich 22,4 g scharf getrocknetes Mangan(II)-nitrat (= 1½ d. Th., bezogen auf 8,23 g Kaliumpermanganat) zugesetzt. Nach Zugabe von etwa $^2/_3$ des Mangansalzes schlug die Farbe der Lösung in Olivbraun um. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie bei der Sauerstoffoxydation beschrieben. Erhalten: 5,43 g Hexabromid = 35,35% Diacetylen. Zur Bestimmung des rückgebildeten Acetylens wurden die bei —78° nicht kondensierten Gase durch eine Lösung aus 50 g Ammoniumcarbonat in 200 ccm luftfreiem Wasser, 30 g Kupfer(I)-chlorid und 500 ccm conc. Ammoniak geleitet und in dem ausgefallenen Kupferacetylen das Kupfer elektrolytisch bestimmt. Erhalten: 5,122 g Cu = 1,05 g Acetylen = 46,5% des als Natriumacetylen eingesetzten Acetylens. Die im Reaktionsgefäß zurückgebliebenen Salzkrusten wurden durch Behandlung mit etwa je 100 ccm wäßriger schwefliger Säure und 10proc. Salzsäure in Lösung gebracht, das suspendierte Polymerisat abfiltriert und bei 120° getrocknet. Erhalten: 0,4 g einer schwarzen, steinkohleähnlichen Masse, die in der Bunsenflamme nicht verbrannte.

Bei Reduktion mit Hydroxylamin wurde bei sonst gleicher Versuchsführung 9,04 g Hydroxylamin-hydrochlorid anstatt des Mangannitrats zugesetzt. Die Farbe schlug hierbei von Violett in helles Braun um, die Aufarbeitung erfolgte wie oben.

4. Methyl-diacetylen aus Natrium-acetylen und Methylenchlorid

a) 20 g Natrium wurden in 600 ccm mit Acetylen gesättigtem flüssigem Ammoniak in Natrium-acetylen übergeführt, die Lösung wurde zu 23 g Methylenchlorid in einen auf —70° gekühlten und mit trocknem Stickstoff gefüllten 1-Liter-Autoclaven gegeben und die Mischung nach anfänglicher Selbsterwärmung auf etwa 40° zwei Tage bei 23° und 10—12 Atü geschüttelt. Nach Tiefkühlung wurde geöffnet, das Ammoniak bei Zimmertemperatur abgedampft, wiederum gekühlt, 150 ccm Benzylalkohol zugegeben und 10 Minuten geschüttelt. Nach erneuter Kühlung wurden 125 ccm 80proc. Essigsäure zugegeben und 10 Minuten geschüttelt. Bei weiterer Zugabe von 50 ccm Wasser lösten sich alle ausgeschiedenen Salze. Die Lösung wurde darauf in einem Rundkolben der Vakuum-Wasserdampfdestillation bei 35—40° unter Vorlage zweier auf —70° gekühlter Fallen unterworfen. Nach einer Destillation von 10 Minuten gab das Destillat keine positive Kupferreaktion mehr. Das in der Vorlage angesammelte Gemisch von Essigsäure, Wasser und einem rötlichen Öl wurde sogleich unter

Zusatz von Calciumchlorid bei Zimmertemperatur erneut destilliert. Nach dreimaliger Wiederholung war das farblose Produkt wasserfrei und änderte bei einer vierten Destillation seine Konstanten nicht mehr. Die Beilsteinprobe war negativ, die Kupferprobe positiv, die Kupferverbindung hellgelb. Sdp. 75—75,5°, 1,4 g = 8% d. Th. bezogen auf Methylenchlorid.

b) Bei Zersetzung mit Ammoniumchlorid wurde der Versuch folgendermaßen durchgeführt:

In einen Literkolben wurden 700 ccm flüssiges Ammoniak aus der Stahlflasche einfließen gelassen, das Ammoniak in starkem Strome mit Acetylen gesättigt und 20 g Natrium in Stücken eingetragen. Die erhaltene milchig-trübe Natrium-acetylen-Lösung wurde zu 23 g Methylenchlorid in einen auf —60° gekühlten und durch einen trocknen Stickstoffstrom feuchtigkeitsfrei gehaltenen 1-Liter-Autoclaven eingegossen und nach Verschluß 24 Stdn. bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach einigen Stunden setzte eine exotherme Reaktion ein, wobei die Temperatur auf 40° stieg. Nach Abkühlung auf —40° wurde der Autoclav geöffnet, 50 g Ammoniumchlorid in kleinen Anteilen eingetragen, geschlossen und 30 Minuten geschüttelt. Nach Öffnung wurde das Ammoniak bei Zimmertemperatur abgedampft und die Abgase durch eine auf —30° gekühlte Spiralvorlage geleitet. Sobald keine erheblichen Mengen Ammoniak mehr entwichen, wurde die Vorlage auf —78° gekühlt, der Autoclav auf 12 mm evakuiert und im Wasserbad langsam auf 100° erwärmt. Das in der Vorlage angesammelte Gemisch von Wasser und Kohlenwasserstoff wurde mit verd. Schwefelsäure neutralisiert und zweimal unter Zugabe von Calciumchlorid und bei tiefgekühlter Vorlage bei 12 mm destilliert. Ausbeute 4,1 g = 23,6% Pentadiin, bezogen auf eingesetztes Methylenchlorid. Bei der Destillation ließ sich das Rohprodukt wie folgt zerlegen:

Sdp. 760 mm	g	Beilsteinprobe
I 72 —75,5°	0,22	negativ
II 75,5—78,5°	2,05	negativ
III 78,5—94°	0,25	schwach positiv
IV 94 —103°	0,34	stärker positiv
V Rückstand	0,35	—

5. Methyl-diacetylen aus Natrium-acetylen und Propargyl-bromid

10 g Natrium in 600 ccm flüssigem Ammoniak wurden in Natrium-acetylen übergeführt und unter lebhafter Rührung 17,7 g Propargyl-bromid, das nach A. Kirrman[28]) dargestellt war, in 140 Minuten eingetropft. Unter langsamem Aufwärmen auf —34° wurde 5½ Stdn. weitergerührt, darauf durch 26 g Ammoniumchlorid (1,1 Äquivalent) zersetzt und wie bei 4 b) aufgearbeitet. Ausbeute 1,55 g Pentadiin = 16,3%, bezogen auf Propargyl-bromid.

Bei gleicher Reaktion und Zersetzung der trockenen Natriumverbindungen mit 90 ccm Benzylalkohol, 30 g Eisessig bei normalem Druck, Zugabe von 100 ccm Wasser nach einstündigem Schütteln, wurden durch Vakuum-Wasserdampfdestillation und folgende Vakuumdestillation 1,7 g Pentadiin = 17,9% d. Th. gewonnen.

[28]) Bull. Soc. (4) 39, 698 (1926).

6. Umsetzungen des Methyl-diacetylens

Das Molekulargewicht wurde kryoskopisch in Cyclohexan bestimmt. Wegen der Flüchtigkeit der Verbindung wurde der Verdampfungsverlust bei der Einwaage berücksichtigt:

95,0, 136,5 mg in 19,208, 18,948 g Cyclohexan:
$\Delta = 1{,}553°$, $2{,}204°$ M = 64,33, 66,02

Die in acetonischer Lösung hergestellte dunkelgelbe Kupfer(I)-verbindung explodierte bei Stoß oder Reibung und mußte infolgedessen sehr vorsichtig zersetzt werden.

C_5H_3Cu Ber. Cu 50,2, Gef. 48,1

Die in wäßrig-ammoniakalischer Silbernitratlösung hergestellte gelbbraune Silberverbindung war ebenfalls sehr stoß- und reibungsempfindlich und explodierte beim Benetzen mit conc. Salpetersäure. Die gewogene Substanz wurde daher im Einschmelzrohr im Wägegläschen so eingeführt, daß sie sich mit der rauchenden Salpetersäure nicht mischen konnte. Erst nachdem das Rohr drei Tage ohne Vermischung des Inhaltes bei Zimmertemperatur gestanden hatte und so die Silberverbindung durch die Salpetersäuredämpfe allmählich zersetzt war, wurde langsam auf 290° erwärmt.

C_5H_3Ag Ber. Ag 63,1, Gef. 61,4

Die in alkoholischer Silbernitratlösung hergestellte Silberverbindung enthielt Silbernitrat gebunden:

$C_5H_3Ag \cdot Ag\,NO_3$ Ber. Ag 63,3 Gef. 59,5

Die sehr langwierige Verbrennung, bei der die im Röhrchen eingeführte Substanz von Silicagel aufgesogen wurde, ergab:

C_5H_4 Ber. C 93,75 H 6,24
Gef. » 92,55 » 6,28

Die Hydrierung wurde mit Platinoxyd nach Adams ausgeführt. 1,613 g frisch destilliertes Pentadiin in 10 ccm Äthanol nahmen innerhalb 20 Stunden 1987 ccm Wasserstoff auf. Für 8 Atome berechnen sich 2259 ccm, für 6 Atome 1693 ccm. 158,1 mg = 9,8% hatten sich durch Polymerisation der Hydrierung entzogen. Bei der Destillation des Hydrierungsproduktes gingen die ersten Tropfen bei 35,5—41° über.

Die Bromierung wurde durchgeführt, indem zu 2 g Pentadiin in 12 g Chloroform eine Brom-Chloroform-Lösung 1:3 bis zum Auftreten freibleibenden Broms zugesetzt wurde. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde mit Sodalösung und Wasser gewaschen und mit Wasserdampf i. V. destilliert. Neben einem braunen, schlammigen Rückstand wurde ein schweres farbloses Öl erhalten. $n_d = 1{,}5550$.

$C_5H_4Br_4$ Ber. Br 83,33 Gef. 83,6, 82,7

Die Carboxylierung über die Grignardverbindung wurde durchgeführt, indem zu einer aus 15,9 g Äthylbromid hergestellten Grignardlösung bei —50° eine Lösung von 3,2 g frisch destilliertem Pentadiin in dem vierfachen Volumen Äther innerhalb 45 Min. zugetropft wurde, innerhalb 3 Stdn. auf Zimmertemperatur erwärmt und 1½ Stdn. am Rückfluß gekocht wurde. Nach Abkühlung auf —50° wurde ein langsamer, scharf getrockneter Strom Kohlendioxyd 2½ Stdn. unter allmählicher Aufwärmung eingeleitet. Nach wenigen Minuten begann sich aus der anfangs klaren Lösung ein grauer Sirup abzuscheiden. Die Verbindung wurde bei —15° durch eine mit Eis versetzte gesättigte Natriumbisulfat-Lösung

zersetzt, die abgetrennte wäßrige Schicht 20mal mit Äther ausgezogen und aus den vereinigten, mit Chlorcalcium getrockneten Ätherauszügen die Säure mit ammoniakalischem Alkohol als rötliches Ammoniumsalz ausgefällt. Nach Freilegung der Säure durch 20proc. Schwefelsäure unter Aufnahme in Äther und Zusatz von Petroläther schied sie sich in gelblichen, sich am Tageslicht und über 35° rasch dunkel färbenden Nadeln aus. Ausbeute 0,520 g = 9,6%.

72,0, 87,5 mg Sbst.: 6,86, 7,92 ccm n/10-NaOH. $C_6H_4O_2$ Ber. 6,66 cm, 8,1 ccm. Die Pentadiin-monocarbonsäure kristallisierte mit einem Mol Wasser, das durch Trocknen nicht vollständig entfernt war. Nach eintägigem Trocknen über Kaliumhydroxyd:

$C_6H_4O_2 \cdot H_2O$ Ber. C 57,9 H 4,77
Gef. » 56,9 » 4,9

Nach dreitägigem Trocknen:

$C_6H_4O_2$ Ber. C 66,7 H 3,71
Gef. » 64,1 » 3,8

Die Methylierung wurde durchgeführt, indem zu einer aus 2,5 g Natrium in 400 ccm flüssigem Ammoniak hergestellten Natriumamid-Lösung bei —60° 2,7 g frisch destilliertes Pentadiin eingetropft und 15 Stdn. gerührt wurde. Zu der dann schokoladenbraunen Lösung wurden innerhalb von 30 Min. bei —65° 24 g Methyljodid zugegeben, darauf die Temperatur innerhalb von 5 Stdn. auf —34° gesteigert. Das Ammoniak wurde abgedampft, wobei in einer auf —20° gekühlten Vorlage sowie einer anschließenden Schwefelsäure-Waschflasche nur Methylamin neben Ammoniak nachgewiesen werden konnte. Bei Zersetzung des trocknen Rückstandes mit 10proc. Schwefelsäure bildete sich etwas Polymerisat und es wurde Jod frei. Die wäßrige Lösung wurde ausgeäthert, mit Thiosulfat entfärbt, über Calciumchlorid getrocknet und der Äther verdampft. Hierbei setzten sich im Abdampfrohr Kristalle mit dem charakteristischen Geruch des Dimethyl-diacetylens ab. Über den teilweise kristallinen Rückstand wurde Wasserdampf geleitet. Im Kühler setzten sich Kristalle ab, die nach eintägigem Trocknen bei 64,5° schmolzen.

7. Darstellung des Magnesiumcarbids Mg_2C_3

Die Apparatur entsprach mit geringen Abänderungen der von Novak beschriebenen. Das durch Zersetzung des Carbids erhaltene Allylen wurde nach Abtrennung geringer Mengen von Acetylen als Silberverbindung abgeschieden und diese als Silberchlorid bestimmt. In vielen Fällen wurde auch das Allylenkupfer zur Bestimmung herangezogen.

Wie der beim Auftreffen der Kohlenwasserstoffdämpfe auf das frische Magnesiummetall eintretende Temperaturabfall erkennen läßt, verläuft die Carbidbildung endotherm. Da Sauerstoff in jeder Form die Ausbeute vermindert, wurde für seinen vollständigen Ausschluß Sorge getragen und der Wasserstoff, mit dem die Apparatur gewöhnlich vor dem Anheizen durchgespült wurde, wurde ebenfalls sorgfältig vom Sauerstoff befreit. Die Versuche wurden regelmäßig bei 700° durchgeführt, nachdem in einer Vergleichsserie diese Temperatur die besten Ausbeuten geliefert hatte. Von gesättigten Kohlenwasserstoffen wurden Propan, Benzin vom Sdp. 65—90° und Paraffinöl versucht: Das einer Stahlflasche entnommene Propan wurde über Calciumchlorid getrocknet und 10 g Magnesium im Propangasstrom auf 700° aufgeheizt. Nach zweistündigem Durchleiten wurden nach Aufarbeitung des Carbids 7 g Allylen-kupfer = 34% erhalten. Das Benzin wurde über Natrium getrocknet, 10 g Magnesium im Wasserstoffstrom auf 700° aufgeheizt und innerhalb von zwei Stunden 42 ccm durch Verdampfen über das Metall geleitet. Im Durchschnitt wurden 42% Allylen-kupfer erhalten. Das Paraffinöl wurde frisch destilliert. 35 ccm wurden im Laufe von zwei Stun-

den in das geneigt aufgestellte Reaktionsrohr tropfenweise einlaufen gelassen, so daß die Dämpfe auf 10 g im Wasserstoffstrom auf 700° aufgeheiztes Magnesium gelangten. Es wurden 8,5 g Allylen-kupfer = 40% erhalten. Von ungesättigten Verbindungen wurden Äthylen und Toluol versucht. Das Äthylen wurde einer Stahlflasche entnommen. Temperatur und Strömungsgeschwindigkeit waren etwa die gleichen wie bei den anderen Kohlenwasserstoffen. Bei einer Einwirkungsdauer von 2 Stdn. wurden im Durchschnitt von 4 Versuchen 12,2 g Allylen-kupfer = 58% erhalten. Das über Natrium getrocknete Toluol wurde wie beim Paraffinöl innerhalb von 2 Stdn. in das schräggestellte Reaktionsrohr eintropfen gelassen. Das Magnesium blieb unverändert.

8. Oxydation des Allylen-kupfers mit Sauerstoff

50 g Allylen-kupfer wurden feingepulvert und in einer 5-Liter-Flasche mit 650 ccm alkoholischem Ammoniak übergossen, mit einigem Überdruck an Sauerstoff gefüllt und auf der Schüttelmaschine geschüttelt. Anfangs nach 2, später nach 6 Stdn. wurde Sauerstoff nachgefüllt. Nach 48 Stdn. wurde bis zur sauren Reaktion verd. Schwefelsäure zugesetzt und so lange mit Wasser verdünnt, bis kein Dimethyl-diacetylen mehr ausfiel. Da die Verbindung sehr flüchtig ist, mußte die Fällung unter guter Kühlung und ständigem Verschluß der Flasche erfolgen. Nach dem Abfiltrieren wurden 13,3 g rohes Dimethyl-diacetylen erhalten. Das Filtrat wurde mit 50 ccm Aceton versetzt und destilliert. Die ersten 30 ccm des Destillates enthielten das gesamte restliche Dimethyl-diacetylen. Durch Verdünnung mit Wasser wurden aus ihm weitere 0,8 g erhalten, also zusammen 14,1 g = 74%. Das Rohprodukt ließ sich am besten durch Wasserdampfdestillation reinigen. Bei langsamem Erhitzen der scharf getrockneten Verbindung wurde ein Schmp. von 68,5° gemessen. Bei einem analogen Ansatz mit Methanol wurden 74% d. Th. an reinem Dimethyl-diacetylen erhalten.

0,231 g Sbst. in 24,75 g Benzol:
Δ = 0,598° M. Ber. 78,0 Gef. 79,7

9. Dipropargyl aus Natrium-acetylen und Äthylenbromid

In 700 ccm mit Acetylen gesättigten flüssigem Ammoniak wurden 25 g Natrium eingetragen und die gebildete Lösung von Natrium-acetylen zu 52 g Äthylenbromid in einen auf —60° gekühlten, mit trocknem Stickstoff gefüllten Autoclaven gegeben. Nach Verschluß wurde der Autoclav 1½ Tage bei 20° geschüttelt, darauf tief gekühlt, geöffnet und 64 g Ammoniumchlorid zugegeben. Nach erneutem Verschluß wurde 30 Minuten geschüttelt, darauf das Ammoniak unter Vorlage einer auf —30° gekühlten Falle abgeblasen, bis keine Ammoniakdämpfe mehr entwichen. Darauf wurde die Falle auf —78° gekühlt, der Autoclav evakuiert und 8 Stdn. im Wasserbad auf 100° erwärmt. Der Inhalt der Vorlage wurde mit verd. Schwefelsäure neutralisiert und unter Zugabe von Calciumchlorid zweimal i. V. destilliert. Es wurden 2,1 g vom Sdp. 84—89°/760mm = 9,5% Dipropargyl, bezogen auf eingesetztes Äthylenbromid, erhalten. Bei gleicher Reaktion und Zersetzung und Aufarbeitung nach 4 a) wurden 1,3 g Dipropargyl = 5,9% d. Th. erhalten.

10. Darstellung des Butin(1)-ol(4)

30 g Natrium wurden in 700 ccm mit Acetylen gesättigtem Ammoniak in Natrium-acetylen umgewandelt. In diese Lösung wurden bei —34° unter Umrühren 112 ccm = 100 g verflüssigtes und über Kaliumhydroxyd getrocknetes Äthylenoxyd als Gas eingeleitet. Nach 10 Stdn. Rühren bei —34° wurde das

Ammoniak verdampft, zum Schluß i. V. unter Erwärmen auf 40°. Darauf wurden unter trocknem Stickstoff 300 ccm abs. Äthanol zugegeben. Nach 12 Stdn. hatte sich der Rückstand vollständig gelöst. Unter Zugabe von Dimethylgelb als Indikator wurde bis zum Farbenumschlag trockner Chlorwasserstoff eingeleitet, wobei ein Ansteigen der Temperatur über 50° vermieden wurde. Darauf wurde sogleich abfiltriert, das Filtrat mit wasserfreiem Natriumcarbonat neutralisiert und fraktioniert:

I. Sdp. 760 mm	78—80°	Äthanol	
II. „	80—128,5°	1,4 g	1,42%
III. „	128,5—130°	51,2 g	52,0 %
IV. „	130—192°	16,9 g	17,2 %

Fraktion II und III gaben starke Kupferreaktion, Fraktion IV nur bei den ersten Tropfen.

11. Darstellung des Butin(1)-bromid(4)

113,6 g Phosphortribromid mit 6 Tropfen abs. Pyridin wurden unter Kühlung auf —30° in eine Mischung von 77,4 g Butinol und 13,8 g abs. Pyridin gegeben und 30 Minuten geschüttelt. Beim Eintropfen fiel ein weißer Kristallbrei aus, der sich alsbald orange verfärbte. Nach 12stündigem Stehen bei 20° wurde bei 130 mm destilliert. Das Rohprodukt ging bei 60—110° über. Nach Waschen mit verd. Schwefelsäure und Wasser und Trocknung mit Calciumchlorid wurde bei 760 mm fraktioniert:

I.	109—110°	47,6 g	32,3%
II.	110—168°	0,7 g	0,6%
III.	168°	53,5 g	36,4%

Fraktion I. C_4H_5Br Ber. Br. 60,02 Gef. 59,7, M. (in Cyclohexan) Ber. 133 Gef. 144

12. Dipropargyl aus Natrium-acetylen und Butinylbromid

8,2 g Natrium wurden in 160 ccm mit Acetylen gesättigtem flüssigen Ammoniak in Natrium-acetylen übergeführt und die Lösung zu 14 g Butinylbromid in einen auf —70° gekühlten und mit trocknem Stickstoff gefüllten 200-ccm-Autoclaven gegeben. Nach Verschluß wurde 1½ Tage bei 20° geschüttelt, das Ammoniak unter Erwärmen bis 25° abgeblasen, darauf tief gekühlt, 50 ccm Benzylalkohol zugegeben, 10 Minuten geschüttelt, erneut gekühlt, 45 ccm 80proc. Essigsäure zugegeben und nach Verschluß wiederum 5 Minuten geschüttelt. Darauf wurde mit 50 ccm Wasser zersetzt und die Lösung in einem Literkolben und unter Vorschaltung zweier auf —70° gekühlter Vorlagen so lange der Wasserdampfdestillation bei 40—50° unterworfen, bis reiner Benzylalkohol überging und der Rückstand keine positive Kupferreaktion mehr gab. Der Inhalt der Vorlage wurde unter Zugabe von Calciumchlorid sogleich viermal i. V. destilliert. Es wurden 0,4 g Reinprodukt = 4,9%, bezogen auf das eingesetzte Butinylbromid erhalten.

13. Methyl-vinyl-acetylen

1000 g Kupfer(I)-chlorid, 400 g Ammoniumchlorid, 420 ccm Wasser, 24 ccm conc. Salzsäure und 100 g Kupferpulver wurden in einem Kolben so lange auf dem Wasserbad erwärmt, bis die Lösung fast farblos geworden war. Durch einer Gasflasche entnommenes Acetylen, das mit einer Natriumbisulfitlösung und

Natronlauge gewaschen war, wurde die Luft im Kolben verdrängt, darauf ein zur Hälfte aus Acetylen und Allylen bestehendes Gasgemisch eingeleitet. Es wurde anfangs sehr lebhaft, später langsamer aufgenommen. Als nach 4 Stdn. 70 g aufgenommen waren, wurde 12 Stdn. unterbrochen, darauf die Gaszufuhr fortgesetzt, bis insgesamt 70 g Acetylen und 60 g Allylen aufgenommen waren. Nach 5 Tagen wurde aufgearbeitet. Bei der Destillation ging zunächst Allylen über, das in einer auf —70° gekühlten Vorlage kondensiert wurde. Dann folgte ein Gemenge leicht flüchtiger Verbindungen, endlich mit viel Wasser eine schwerer flüchtige Verbindung. Beim vorsichtigen Abdestillieren des Allylens wurden weiter 3 ccm einer leichtflüchtigen Verbindung erhalten, 25 ccm Allylen wurden zurückgewonnen. Die Gesamtmenge der Destillate von 98 g wurde unter Zusatz von Hydrochinon fraktioniert. Die Fraktion von 53 bis 80° in einer Menge von 29 g wurde getrennt aufgefangen und in einer Widmerkolonne erneut fraktioniert. Nach mehrfacher Destillation wurden 6 g Methyl-vinyl-acetylen vom Sdp. 59,2—60,1° und $n_D^{20}=1{,}4494$ erhalten. R. A. Jacobson und W. H. Carothers[29]) fanden: Sdp. 59,2° und $n_D^{20}=1{,}4496$. M. (in Benzol) Ber. 66,0 Gef. 70.

Polymerisation und Radikal-Dissociation

Von *Hans Heinrich Schlubach, Volker Franzen* und *Karl-Heinz Schmidt*

(Eingelaufen am 31. Dezember 1949)

Nach den heute geltenden Anschauungen ist die Vinylpolymerisation eine Radikal-Kettenreaktion[1]), bei der die folgenden Teilreaktionen unterschieden werden: die Aktivierung, die Polymerisation und der Abbruch[2]). Dazu treten die Kettenübertragung[3]) und die Kettenverzweigung[4]). Von diesen allen verläuft die Aktivierungsreaktion am langsamsten[5]), ihre Geschwindigkeit bestimmt daher am meisten diejenige der Gesamtreaktion. Erstere wird wiederum maßgeblich beeinflußt durch den Bau der polymerisierenden Verbindung[6]). Unter sonst gleichen Bedingungen bestimmt also bei der nicht katalysierten Polymerisation, die hier allein betrachtet werden soll, die Art des an der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung befindlichen Substituenten weitgehend die Polymerisationsgeschwindigkeit. Daß eine solche nicht katalysierte Polymerisation überhaupt möglich ist, wurde von verschiedenen Forschern[7]) nachgewiesen.

---

[29]) Am. Soc. 55, 1622 (1933).

[1]) W. Chalmers, Am. Soc. 36, 916 (1934).

[2]) G. V. Schulz, Z. phys. Ch. B. 30, 382 (1935).

[3]) P. I. Flory, Am. Soc. 59, 241 (1937).

[4]) G. V. Schulz und E. Husemann, Z. phys. Ch. B. 34, 192 (1936).

[5]) H. Staudinger und W. Frost, B. 68, 2355 (1935); G. V. Schulz und E. Husemann, Z. phys. Ch. B., 34, 189 (1936).

[6]) E. Suter, Diss. Zürich 1920.

[7]) Vgl. Z. B. H. Suess, K. Pilch und A. Rudorfer, Z. phys. Ch. A., 179, 361 (1937).

Betrachtet man die Gruppen, von denen es bekannt ist, daß sie die Polymerisation besonders beschleunigen, so fällt auf, daß es zum Teil die gleichen sind, welche die Radikal-Dissociation der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung verstärken. So entspricht der polymerisationsbeschleunigenden Wirkung der Phenylgruppen im Styrol der dissociationsfördernde Einfluß der gleichen Gruppe im Hexaphenyläthan. Ein Ersatz der letzteren durch Naphthylgruppen, besonders in α-Stellung, steigert die Dissociation. Nach qualitativen Angaben der Literatur entspricht dem eine gegenüber dem Styrol erhöhte Polymerisationsgeschwindigkeit der Vinyl-naphthaline. Eine nähere Verfolgung dieser gleichlaufenden Wirkung von Gruppen auf die Polymerisationsgeschwindigkeit und die Radikal-Dissociation hat nun ergeben, daß dies auch in quantitativer Hinsicht der Fall ist. Die gleichen Gruppen, welche die Radikal-Dissociation von Äthanderivaten verstärken, beschleunigen in der gleichen Reihenfolge und Größenordnung auch die Polymerisationsgeschwindigkeit der entsprechenden Äthylen-Derivate.

Aus Gründen, die später erörtert werden, wurde diese Beziehung zunächst nur an monosubstituierten Äthylen-Derivaten verfolgt. Das Monophenyl-äthylen, das Styrol, wurde als das am besten untersuchte Beispiel dieser Reihe zum Ausgangspunkt des Vergleiches gewählt, analog das Hexaphenyläthan in der Reihe der substituierten Äthane. Um die Bedingung einer unkatalysierten Reaktion zu erfüllen, wäre der vollständige Ausschluß von Sauerstoff bei den Versuchen erforderlich gewesen, da dieser bei Substituenten verschiedenen Charakters bald eine beschleunigende, bald eine hemmende Wirkung auszuüben vermag[8]). Da es sich hier aber nur um einen Vergleich der Wirkung ähnlicher Gruppen handelt, ist in der Annahme, daß auf diese der Sauerstoff grundsätzlich gleichartig wirkt, zunächst von der Einhaltung dieser Bedingung abgesehen.

Die Polymerisationsgeschwindigkeiten der zu vergleichenden Verbindungen wurden in Toluollösungen im molekularen Verhältnis 1 : 8 bei 100° gemessen. Die Geschwindigkeitskonstanten der Bruttoreaktion, berechnet für eine Reaktion zweiter Ordnung[9]), waren unter diesen Bedingungen die folgenden:

	$k \cdot 10^{-6}$	Dissoc.-Konst. K
Styrol	$2{,}0 \pm 0{,}2$	$4 \cdot 10^{-4}$
β-Vinyl-naphthalin	$3{,}0 \pm 0{,}2$	$1{,}6 \cdot 10^{-3}$
p-Nitro-styrol	4,0	— —.
α-Vinyl-naphthalin	$5{,}0 \pm 0{,}2$	$2{,}0 \cdot 10^{-2}$

[8]) Vgl. z. B. H. S. Taylor und A. A. Vernon, Am. Soc. 53, 2527 (1939).
[9]) Ch. Walling, E. R. Briggs und F. R. Mayo, Am. Soc. 68, 1145 (1946).

Die Dissociationskonstanten K der Hexaaryl-Derivate, bei denen je zwei Phenylreste durch die entsprechenden anderen Arylreste ersetzt sind, wurden der Arbeit von R. Preckel und P. Selwood[10]), welche die Werte nach der zuverlässigsten Methode der magnetischen Susceptibilität gemessen haben, entnommen. Bei der p-Nitro-phenylverbindung ist nur das Hexa-p-nitrophenyläthan beschrieben. Es ist nach K. Ziegler und E. Boye[11]) sowie S. Sudgen und F. Allen[12]) so gut wie vollständig dissociiert.

Bei der Wirkung der Substituenten der Äthylen-Derivate auf deren Polymerisationsgeschwindigkeit handelt es sich augenscheinlich um ein Beispiel eines elektromeren Effektes. An dem vom Substituenten entfernteren Kohlenstoffatom wird ein um so höherer Grad der Reaktionsfähigkeit erreicht, je mehr der Substituent das Oktett des benachbarten Kohlenstoffatoms beansprucht. Geht man von dem Grundsatz aus, daß sich stets das stabilste der möglichen Radikale zu bilden sucht[13]), so erfolgt primär als erste Stufe die Vereinigung zweier Monomerer nach dem Schema:

$$R\cdot CH{=}CH_2 + CH_2{=}CH\cdot R \rightarrow R\cdot CH{-}CH_2{-}CH_2{-}CH\cdot R$$

Dieses Radikal lagert die zu Beginn der Reaktion in großem Überschuß vorhandenen monomeren Molekeln nach dem Schema an:

$$R\cdot CH{=}CH_2 + R\cdot CH{-}CH_2{-}CH_2{-}CH\cdot R + CH_2{=}CH\cdot R \rightarrow$$

$$R\cdot CH{-}CH_2{-}R\cdot CH{-}CH_2{-}CH_2{-}CH\cdot R{-}CH_2{-}CH\cdot R$$

und so fort. Erst gegen Ende der Reaktion, wenn das Verhältnis des Monomeren zu den sekundären Radikalen sich zugunsten der letzteren verschoben hat, könnte auch eine Verkettung der sekundären Radikale erfolgen. Da nach dieser Vorstellung eine Verkettung Schwanz zu Schwanz nur in geringem Maße erfolgt, ist es verständlich, warum es Staudinger nicht gelungen ist, eine solche nachzuweisen.

Inwieweit diese Beziehungen auch für as-disubstituierte Äthylen-Derivate gelten, bedarf noch der näheren Prüfung. Auf eine scheinbare Ausnahme soll aber schon hingewiesen werden. Nach H. Wieland und E. Krause[14]) wird das Biphenylen-äthylen besonders leicht polymerisiert, während das Diphenyl-di-biphenylen-äthan nicht dissociiert[15]). Diese Unstimmigkeit klärt sich leicht:

[10]) Am. Soc. 63, 3397 (1941).
[11]) A. 458, 248 (1927).
[12]) Soc. 1936, 440.
[13]) H. Mark, Z. Ang. 61, 313 (1949).
[14]) A. 443, 129 (1925).
[15]) W. Schlenk, A. 372, 1 (1910); B. 43, 1753 (1910); W. Schlenk und H. Mark, B. 55, 2299 (1922).

Das Biphenylen-äthylen wird bei 100° in Toluollösung im Dunkeln nur wenig rascher polymerisiert als das Styrol ($k = 2{,}8 \pm 0{,}1 \cdot 10^{-6}$), während der Unterschied zwischen Styrol und Biphenylen-äthylen bei Belichtung bei 27° beträgt: $k = 1{,}0 \cdot 10^{-7}$ und $7{,}0 \cdot 10^{-4}$! Es handelt sich hier also um eine ausgesprochen photochemisch katalysierte Reaktion, nicht um eine unkatalysierte Polymerisation wie in den oben behandelten Fällen.

Aus der Parallele zwischen der Polymerisationsgeschwindigkeit monosubstituierter Äthylen-Derivate und der Radikal-Dissociation der entsprechenden Äthan-Derivate ergibt es sich, daß Substituenten, von denen bisher nur bekannt ist, daß sie die Polymerisationsgeschwindigkeit erhöhen, auch die Radikal-Dissociation der entsprechenden Äthan-Derivate verstärken sollten und umgekehrt. Es bleibt zu prüfen, wieweit diese Folgerung Gültigkeit hat.

Beschreibung der Versuche

1. Styrol

Das Styrol wurde durch Vakuumdestillation aus Polystyrol gewonnen. Das Toluol wurde zweimal je 6 Std. mit conc. Schwefelsäure durchgeschüttelt, mit Wasser gewaschen, mit Kaliumhydroxyd getrocknet, eine Stunde mit Natrium am Rückfluß erhitzt und abdestilliert. Die Viscositäten wurden im Ostwaldschen Viscosimeter in Lösungen im molaren Verhältnis 1:8 bei 100° verfolgt, der Gehalt an Polymeren durch Methanol-Ausfällung bestimmt.

Std.	Rel. Ausflußzeiten	% Polymeres	$k = \frac{dc}{dt} \cdot c^2$
1	1,000		
2	1,002	1,23	$1{,}6 \cdot 10^{-6}$
3	1,006		
4	1,014	2,8	
6	1,036	4,92	$2{,}1 \cdot 10^{-6}$
10	1,116	7,42	$2{,}0 \cdot 10^{-6}$
14	1,198		
18	1,304	13,15	

Die Werte stimmen mit den von W. Jorde[16]) angegebenen gut überein.

2. β-Vinyl-naphthalin

Für die Darstellung des β-Vinyl-naphthalins erwies sich der folgende Weg als der beste: β-Naphthyl-magnesiumbromid wurde in Anlehnung an das Verfahren von P. Karrer, A. Geiger, A. Ruegger und G. Schwab[17]) mit Äthylenoxyd in einer Ausbeute von 42% in den β-Naphthyl-äthylalkohol übergeführt,

[16]) M. 70, 196 (1937).
[17]) Helv. 23, 586 (1940).

dieser durch Dehydratisierung mit Kaliumhydroxyd in einer Ausbeute von 44,5% in das β-Vinyl-naphthalin vom Schmp. 64—65°, Sdp. 135—137°/18 mm. Toluollösung 1 : 8 Mol, 100°.

Std.	Rel. Ausflußzeiten	% Polymeres	$k = \frac{dc}{dt} \cdot c^2$
1	1,008		
2	1,012		
3	1,023		
4	1,034	5,2	$3{,}6 \cdot 10^{-6}$
6	1,060		
8		8,02	$2{,}8 \cdot 10^{-6}$
10	1,138		
14	1,242		
18	1,344	17,9	

3. p-Nitro-styrol

Aus p-Nitrozimtsäure über die p-Nitrophenyl-β-brompropionsäure nach A. Basler[18]) hergestellt. Es ist in Toluol leicht löslich, sehr schwer dagegen sein Polymeres. Dieses scheidet sich daher sehr bald aus und verstopft die Kapillare des Viscosimeters. Die Messung mußte infolgedessen schon nach drei Stunden abgebrochen werden. Toluollösung 1 : 8 Mol, 100°.

Std.	Rel. Ausflußzeiten
1	1,012
2	1,024
3	1,040

4. α-Vinyl-naphthalin

Durch Umsetzung des α-Naphthyl-magnesiumbromids mit Äthylenoxyd und Dehydratisierung des mit 84% Ausbeute erhaltenen α-Naphthyl-äthanols mit Kaliumhydroxyd erhalten. Sdp. 115—116°/3 mm; 126—128°/15 mm; $n_D^{20} = 1{,}6436$; $D_4^{20} = 1{,}034$. Toluollösung 1 : 8 Mol, 100°.

Std.	Rel. Ausflußzeiten	% Polymeres	$k = \frac{dc}{dt} \cdot c^2$
1	1,036		
2	1,068		
3	1,094		
4	1,118	6,85	$4{,}9 \cdot 10^{-6}$
6	1,160		
8		16,6	$5{,}75 \cdot 10^{-6}$
10	1,264		
14	1,370		
18	1,490	32,4	$5{,}0 \cdot 10^{-6}$

[18]) B. 16, 3002 (1883).

5. Biphenylen-äthylen

(Mitbearbeitet von Heinrich von Pezold)

Nach der Vorschrift von H. Wieland und E. Krause[14]) gewonnen. Toluollösung 1:8 Mol, 100° im Dunkeln.

Std.	Umsatz in %	$k = \frac{dc}{dt} \cdot c^2$
1	1,07	
2	2,12	$2{,}7 \cdot 10^{-6}$
3	3,55	
4	4,18	$2{,}85 \cdot 10^{-6}$
8	8,10	$2{,}85 \cdot 10^{-6}$
10	10,29	$2{,}8 \cdot 10^{-6}$
12	12,24	

Toluollösung 1:5 Mol, 27°. Bestrahlt mit Hanauer Quecksilberdampflampe, Abstand 25 cm.

Min.	Umsatz in %	$k = \frac{dc}{dt} \cdot c^2$
10	4,90	$6 \cdot 10^{-4}$
20	15,01	$8 \cdot 10^{-4}$
30	20,12	$7 \cdot 10^{-4}$
40	32,60	
50	42,83	
60	51,41	

Styrol in Toluollösung 1:5 Mol, 27°. Bestrahlt mit Hanauer Quecksilberdampflampe, Abstand 25 cm.

Std.	Umsatz in %	$k = \frac{dc}{dt} \cdot c^2$
1	0,01	
2	0,02	$1{,}0 \cdot 10^{-7}$
3	0,03	
4	0,03	$8{,}0 \cdot 10^{-8}$
5	0,04	
6	0,05	$8{,}0 \cdot 10^{-8}$
7	0,07	
8	0,09	$1{,}1 \cdot 10^{-7}$

(Abgeschlossen am 25. März 1950)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg Obb.; für den Anzeigenteil: Anton Burger, Weinheim/Bergstr. — Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstr. Printed in Germany. — Druck: A. Bagel, Graph. Großbetrieb, Düsseldorf.

In der durch Todesfall FREIGEWORDENEN STELLE des Leiters unserer wissenschaftlichen Abteilung

soll einem vielseitigen, kenntnisreichen und erfahrenen, mit der Organisation der neuzeitlichen Forschungs- und Entwicklungsarbeiten vertrauten

CHEMIKER *Gelegenheit gegeben werden, sich durch überdurchschnittliches Können und schöpferische Initiative eine bevorzugte Lebensstellung zu schaffen. Die Betreuung des vorhandenen Mitarbeiterstabes und die mit der Position verbundene Vertrauensstellung setzen außer den fachlichen Bedingungen hohes charakterliches Niveau und menschliche Reife voraus.*

HERREN, die sich zu dieser Aufgabe berufen fühlen, bitten wir um ihre schriftliche Bewerbung unter Beifügung von handschriftlichem Lebenslauf, Zeugnisabschriften, Lichtbild usw. an

C.H.BOEHRINGER SOHN·CHEMISCHE FABRIK
INGELHEIM AM RHEIN · SEKRETARIAT Dr. ERNST BOEHRINGER

Wichtige Nachdrucke

der Johnson Reprint Corporation, New York

Journal of the American Chemical Society
Vols. 1—25. 1879—1903. With Proceedings 2 vols. and General Index to vols. 1—20.
Bound in cloth ····· $ 375.00
Paper bound ····· $ 300.00
Single volumes each.
Paper bound ····· $ 12.50

Chemical Reviews
Vols. 1—25. 1924—1939. Bound ····· $ 375.00
Per volume. Paper bound $ 15.00
Vols. 26—31. 1940—1942. Per volume. Paper bound $ 15.00

Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas
Vols. 1—38. 1882—1919. Paper bound. Per volume $ 15.00

Berechnung erfolgt in DM
zur Zeit $ 1.00 = DM 4.20 (zuzüglich Porto)

Bestellungen auf diese Nachdrucke erbeten an

VERLAG CHEMIE, GMBH., WEINHEIM/BERGSTRASSE

Neuerscheinung

Die Genfer Nomenklatur in Chiffren und Vorschläge für ihre Erweiterung auf Ringverbindungen

Ein neues Ordnungssystem für organische Verbindungen

von Dr. Wolfgang Gruber

1949 · gr. 8° · 72 Seiten · Kart. DM 4,50

Beiheft Nr. 58 zu „Angewandte Chemie" und „Chemie-Ingenieur-Technik"

Die vorliegende Arbeit zeigt einen Weg, die ungeheure Fülle an jährlich veröffentlichten organischen Verbindungen rationell zu ordnen. Die Einfachheit des Erlernens erhielt mit Absicht den Vorrang vor der Vereinfachung der Chiffre. Aus dem gleichen Grund wurden im ganzen System Ausnahmen auf einige wenige beschränkt. Weiter wurde darauf geachtet, das System ausbaufähig zu gestalten. Gegenüber den bereits vorliegenden ausländischen Systemen besitzt es den großen Vorteil, daß an den bewährten und einfachen Regeln der Genfer Nomenklatur mit einem klar erkenntlichen Stamm und einer außerordentlich weitgehenden und einfachen Unterteilung der Verbindungen in Klassen, Hauptgruppen und Gruppen festgehalten wurde, wodurch das Suchen und Registrieren ganz wesentlich erleichtert wird. Je komplizierter die Verbindungen sind, desto leichter sind sie überraschenderweise zu finden. Die bei der Vielseitigkeit der organischen Chemie nötigen Regeln sind zum großen Teil allen Chemikern bereits bekannt.

Durch das neue System sollen die Trivialnamen nicht abgeschafft werden. Es ist im Gegenteil sogar ein verstärkter Gebrauch zu erwarten.

VERLAG CHEMIE, GMBH., WEINHEIM/BERGSTRASSE

RICHARD WILLSTÄTTER

Aus meinem Leben

Von Arbeit, Muße und Freunden

Herausgegeben und mit einem Nachwort versehen

von Arthur Stoll, Basel

1949. Gr. 8°. 462 Seiten. Mit einem farbigen Titelbild und 49 Bildern auf Kunstdruckpapier, Ganzleinenband DM 28.—

Aus Besprechungen:

„Die Lektüre dieses Buches wirkt beglückend . . . "

Chem. Rundschau, Solothurn, 2. Jg., No. 22

„ . . . Das Buch ist mehr als ein Erinnerungswerk. Es ist ein Kulturdokument der letzten fünfzig Jahre."

Chemische Industrie, 1. Jg., Heft 6

„Nur wenige von Chemikern verfaßte Selbstbiographien dürften auf ein derartiges Interesse stoßen, wie es der Lebensbeschreibung Richard Willstätters gegenüber angebracht ist . . . So liegt in diesem Lebensbericht ein zu den besten Werken dieser Literaturgattung zu zählendes Buch vor . . . "

Die Pharmaz. Industrie, 12. Jg., Heft 3

„ . . . Der Wert dieses Buches geht weit über den eines rein biographischen Werkes hinaus, insofern als Willstätter zu den wichtigen Problemen politischer, soziologischer, wirtschaftlicher, kultureller und vor allem hochschulpolitischer Art Wesentliches zu sagen weiß . . . Ein Buch von bleibendem Wert . . ."

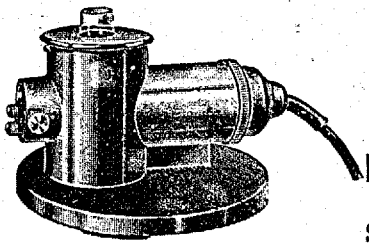
ETZ, 1950, Heft 5

„ . . . Diese Lebenserinnerungen sind das Selbstbekenntnis eines Großen aus dem Reiche der Chemie, das kostbare geistige Vermächtnis eines Forschers von vornehmer Gesinnung und höchstem Pflichtbewußtsein . . ."

Dtsch. Chem.-Zeitschr., 1. Jg., Heft 3/4

VERLAG CHEMIE, GMBH., WEINHEIM/BERGSTRASSE

Lichtelektrisches Becherglas-Kolorimeter



Neue Zusatzgeräte für automatische Titration,
für Fluoreszenz- und Trübungsmessungen

Verlangen Sie unsere neue Sammelliste

DR. B. LANGE

Spezialfabrik lichtelektrischer Zellen und Apparate

Berlin-Zehlendorf, Hermannstraße 14-18. Telefon 84 81 22

Chemikalien

für Pharmazie und Technik

Reagenzien

von höchster Reinheit

Fixanal-Substanzen

für die Maßanalyse

GEGRÜNDET:
WERK BERLIN 1814
WERK SEELZE 1861

RIEDEL-DE HAËN A.-G.

Seelze bei Hannover

SÄURESCHUTZBAU
HOTTELET & CO K.-G.

BERLIN-ZEHLENDORF · MÖLLERPFAD 5 · TEL. 73 14 29

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

—

BAND 568 · HEFT 3

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM / BERGSTR.

Liebigs Annalen der Chemie · Weinheim / Bergstr. 1950 · Band 568 · Heft 3 · Seiten 165 — 240

Inhalt

Otto Th. Schmidt und Werner Nieswandt, Chebulagsäure, ein krystallisierter Ellaggen-Gerbstoff aus Myrobalanen (III. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe) (Mit 1 Figur im Text) 165
Hans Herloff Inhoffen, Horst Pommer und Klaus Winkelmann, Synthesen in der Carotinoid-Reihe, VII. Über einen Kohlenwasserstoff C_{12} H_{14} 174
Hans Herloff Inhoffen, Willy Becker und Georg Kölling, Untersuchungen an Steroiden, XXXI. Konstitution der Enoläther des Cholestanons und Koprostanons 181
Dietrich Jerchel und Richard Kuhn, Über stufenweise Hydrierung von Tetrazoliumsalzen (Mit 1 Figur im Text) 185
Erich Schmidt, Willi Striewsky †, Matthias Seefelder und Fritz Hitzler (Mitbearbeitet von René Gottfried Jennen und Hans von Martius), Zur Kenntnis aliphatischer Carbodiimide (V. Mitteilung) 192
Heinrich Rheinboldt und Ernesto Giesbrecht, Selenenylthiolate (Mit 2 Figuren im Text) 198
Bruno Böttcher und Fritz Bauer, Über die Einwirkung von Schwefel auf Schiffsche Basen 218
Bruno Böttcher und Fritz Bauer, Über Thrithione (IV) 227

Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung

Eine wissenschaftliche Zeitschrift kann bei gleichen Herstellungskosten ihren Lesern um so mehr bringen, je knapper die einzelnen Beiträge in der Abfassung gehalten sind. Kürze der Darstellung ist dem Verständnis förderlicher als ungehemmte Weitschweifigkeit. Auf lange historische Einleitungen, wiederholte Beschreibung schon geschilderter Operationen, auf die liebevolle Charakterisierung an sich nebensächlicher Substanzen aus parallelen Reihen sollte verzichtet werden. Hier ist gedrängte Zusammenfassung im Lapidarstil am Platze.

Die Redaktion behält sich vor, Manuskripte, die den angedeuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

Abhandlungen, deren Inhalt, wenn auch nur teilweise, schon an anderer Stelle veröffentlicht worden ist oder veröffentlicht werden soll, werden nicht aufgenommen.

Es wird besonders gebeten, die Korrekturen rasch zu erledigen. Nur dann ist das schnelle Erscheinen der Abhandlungen gewährleistet. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betr. Beitrages.

Zusammengesetzte Namen sollen der Übersichtlichkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. Methyl-naphthyl-keton, nicht „Methylnaphthylketon".

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern numeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Bei der Wiedergabe der Analysen ist im allgemeinen von der Anführung der Belegzahlen Abstand zu nehmen.

Zitate von Zeitschriften werden nach dem jetzt allgemein eingeführten Brauch abgekürzt.

Die Redaktion

Liebigs Annalen erscheinen in Bänden zu je drei Heften. Die Redaktion besorgt Prof. Heinrich Wieland, (13b) Starnberg, Obb., Schießstättstraße 12.
50 Sonderabzüge werden den Verfassern kostenlos geliefert.
Abonnementspreis je Band DM 18,— zuzügl. Versandkosten.
Einzelheft DM 6,50.
Copyright 1950 by Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. — Printed in Germany. — Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten.
Ausgegeben am 10. Juni 1950

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

568. Band

Chebulagsäure, ein krystallisierter Ellaggen-Gerbstoff aus Myrobalanen

(III. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe[1])

Von *Otto Th. Schmidt* und *Werner Nieswandt*[2])

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg)

(Mit 1 Figur im Text)

(Eingelaufen am 22. Dezember 1949)

Es ist schon seit langem bekannt, daß viele Pflanzenextrakte, die in der Gerberei Verwendung finden, beim Stehen Ellagsäure abscheiden. Auch auf der zu gerbenden Haut werden solche Abscheidungen beobachtet und vom Gerber als „Blume" bezeichnet. Da die Ellagsäure, eine außergewöhnlich schwer lösliche Verbindung, sich in den wäßrigen Extrakten des pflanzlichen Materials befindet und dort erst nach längerer Zeit als Niederschlag auftritt, hat man gefolgert, daß sie zunächst in gebundener und daher löslicher Form vorliegt. Es ist immer wieder versucht worden, solche Verbindungen, die neben anderen Bausteinen (Zucker, Gallussäure) auch Ellagsäure enthalten, aus den Gerbstoffgemischen der Extrakte abzutrennen und in reiner Form darzustellen. Dies ist bis jetzt in keinem Falle mit Sicherheit gelungen, und alle analytischen Daten über solche Ellaggen-Gerbstoffe bedürfen einer Nachprüfung, sobald die Stoffe einmal in einheitlicher Form vorliegen.

Was nun im besonderen die Gerbstoffe der Myrobalanen (getrocknete Früchte von Terminalia chebula) anlangt, so liegen alte Arbeiten von J. Löwe[3]) und G. Zölffel[4]) vor, in welchen die Gewinnung amorpher, Ellagsäure enthaltender Produkte beschrieben wird, aus welchen später M. Nierenstein[5]) durch mehrfache Carbäthoxylierung und Verseifung einen krystallisierten Ellaggen-Gerbstoff erhalten haben will. Für die Verbindung wird ein ungefährer Schmelzpunkt von 329 bis 336°, eine spec. Drehung von +18° und die Bruttoformel $C_{26}H_{28}O_{19}$ angegeben.

[1]) II. Mittlg. B. 80, 510 (1947).
[2]) Werner Nieswandt, Dissertation Heidelberg 1948.
[3]) Fresenius, Z. Analyt. Chem. 14, 35, 44 (1875).
[4]) Ar. 229, 123 (1891).
[5]) B. 43, 1267 (1910).

Die Analyse würde einer Kombination von Ellagsäure mit 2 Molen Zucker entsprechen. Nierenstein nimmt an, daß wenigstens 1 Mol Traubenzucker an die Hydroxylgruppe geknüpft ist, die einer geöffneten Lactongruppe der Ellagsäure entstammt, während über die Haftstelle des zweiten Mols Zucker nichts ausgesagt wird. Indessen ist die Glucose weder qualitativ noch quantitativ nachgewiesen worden.

Obgleich nun unsere eigenen Versuche zu einem ganz anderen Ellaggen-Gerbstoff geführt haben, ist es durchaus möglich, daß Stoffe von der von Nierenstein angegebenen Konstitution im Gemisch der Myrobalanen-Gerbstoffe enthalten sind. Aber wir haben die Versuche Nierensteins nachgeprüft und nicht bestätigen können. Wir sind daher geneigt, auch die neuerliche Angabe Nierensteins[6]), er habe die früher auf dem Umweg über die Carbäthoxylierung gewonnene Verbindung nun direkt aus einer großen Zahl von Pflanzen als eine Substanz isoliert, die nicht unter 360° schmilzt, mit Zurückhaltung aufzunehmen.

L. Reichel, der vorübergehend den Ellaggen-Gerbstoffen (auch der Myrobalanen) die Konstitution von galloylierten Ellagsäuren zugesprochen hatte[7]), hat 1941 in einer kurzen Mitteilung[8]) von der Isolierung einer ganzen Reihe optisch aktiver, offenbar amorpher Ellaggen-Gerbstoffen, darunter auch aus Myrobalanen berichtet. Doch fehlen bis jetzt die experimentellen Angaben.

Bei der wiederholten Darstellung der Chebulinsäure bot sich die Gelegenheit, unter deren Begleitern nach einem Ellaggen-Gerbstoff zu suchen. Zunächst zerlegten wir die Myrobalanen-Extrakte in mehrere Fraktionen und stellten fest, welche am meisten Ellagsäure enthalten. Zu diesem Zweck extrahierten wir wäßrige Extrakte erst bei p_H 5,3, dann bei p_H 3,5 und schließlich bei p_H 3,0 kontinuierlich mit Essigester, wie dies in ähnlicher Weise H. Phillips[9]) beschrieben hat. Die erhaltenen Fraktionen I, II und III teilten wir durch fraktionierte Fällung mit Zinkacetat[10]) aus wäßriger Lösung in jeweils 2 Teile, nämlich Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa und IIIb. Diese 6 Fraktionen hydrolysierten wir durchgreifend und bestimmten ihren Gehalt an Gallussäure, Ellagsäure und Glucose. Tab. 1 läßt erkennen, daß die stärker sauren Fraktionen II und III mehr Ellagsäure enthalten als I. Sie zeigt ferner, daß Zinkacetat zuerst die Ellagsäure tragenden Fraktionen fällt; Ib ist davon frei. Die Hydrolysenbilanzen weisen darauf hin, daß nur bei Ib alle Bausteine erfaßt wurden, wobei zu berücksichtigen ist, daß deren Summe durch Wasseraufnahme bei der Hydrolyse mehr als 100% betragen muß. Daß bei den Fraktionen IIa und III die Summenwerte

[6]) Biochem. Journ. 39, 390 (1945).
[7]) Naturw. 27, 628 (1939).
[8]) Naturw. 29, 16 (1941).
[9]) J. Intern. Soc. Leather Trades Chem. 20, 230 (1936).
[10]) F. Iljin, B. 47, 985 (1914).

erheblich unter 100% liegen, läßt darauf schließen, daß besonders hier Spaltstücke enthalten sind, die nicht aus Gallussäure, Ellagsäure und Glucose bestehen, und die vermutlich für die saure Natur dieser Fraktionen verantwortlich sind. (Die überwiegende Menge der in den wäßrigen Myrobalanen-Extrakten immer enthaltenen „Nichtgerbstoffe"

Tab. 1

	I (p_H 5,3)		II (p_H 3,5)		III (p_H 3,0)	
	a (1. Zn-fällung)	b (2. Zn-fällung)	a	b	a	b
Gallussäure	66%	79,4	48,1	74,0	38,8	51,6
Ellagsäure	7,7	—	11,1	2,9	18,0	8,3
Glucose	22,8	33,2	17,6	11,8	17,3	18,8
Zusammen:	96,5	112,6	76,8	88,7	74,1	78,7

wird bei der Essigester-Extraktion und Zinkfällung abgetrennt.) Wenn aber auch die Hauptmenge der Ellagsäure in den carboxylsauren Fraktionen vorliegt, so läßt doch das Ergebnis der Hydrolyse von Fraktion Ia erwarten, daß auch dort ein (weniger saurer) Ellaggen-Gerbstoff enthalten sein wird.

Beim präparativen Vorgehen legten wir die Erfahrungen der analytischen Versuche zugrunde und arbeiteten auf die Isolierung eines sauren Ellaggen-Gerbstoffs hin. Aus wäßrigen Perkolaten trennten wir nun zuerst die auskrystallisierende Chebulinsäure und die freie Gallussäure ab, extrahierten dann zur Vorreinigung die gesamten Gerbstoffe mit Essigester und zerlegten diese durch Extraktion bei p_H 5,3 und p_H 2,8 in eine phenolsaure Fraktion, die wir unberücksichtigt ließen, und eine carboxylsaure Fraktion, die wir über die Zinkacetat-Fällung weiter reinigten. Als der so gereinigte Anteil in wenig Wasser gelöst wurde, schied sich sehr rasch noch eine beträchtliche Menge Chebulinsäure aus, deren Gesamtausbeute damit auf 10 bis 12% der entkernten Myrobalanen gesteigert wird. Das Filtrat erstarrte bei 12stündigem Stehen bei 0° zu einer farblosen Gallerte, eine Erscheinung, die an das ähnliche Verhalten des Hammelitannins[11]) erinnert. Die Gallerte ließ sich in eine einheitliche Krystallisation umwandeln, deren Menge 1—2% des Ausgangsmaterials betrug.

Der neue Gerbstoff krystallisiert aus Wasser in farblosen, schön ausgebildeten Rhomben und dreht in Äthanol —57°. Seine Lösung gibt eine tiefblaue Eisenchlorid-Reaktion und fällt Gelatine. Die 1proc. Lösung hat p_H 2,8.

[11]) B. 52, 181 (1919); A. 440, 46 (1924); A. 476, 250 (1929).

Die Elementaranalyse führt zu der Formel $C_{41}H_{30}O_{27}$. Bei der durchgreifenden Hydrolyse wurden zunächst 32,5% Ellagsäure, 18% Glucose und 26,3% Gallussäure gefunden. Auch hier fällt sofort auf, daß, wie bei den oben geschilderten Hydrolysen der Fraktionen IIa und IIIa, ein beträchtlicher Teil der Verbindung nicht aus Ellagsäure, Zucker und Gallussäure besteht. Während nun die gefundenen Werte für Ellagsäure und Zucker im molaren Verhältnis 1:1 stehen, entspricht die Gallussäuremenge 1,5 Mol. Da diese Säure durch 12stündige Extraktion der Hydrolysenlösung mit Äther gewonnen und nach Verdampfen des Äthers, wie das üblich ist[12]), in rohem Zustand gewogen worden war, bestand die Möglichkeit, daß der nicht erfaßte Bestandteil des neuen Gerbstoffs mit der Gallussäure zusammen extrahiert worden war und deren Wert verfälschte. Deshalb wurde die rohe Gallussäure aus wenig Wasser umkrystallisiert. Ihre Menge ging dabei auf 15,4% zurück; das entspricht etwa einem Mol. Die Mutterlauge dieser Umkrystallisation war optisch aktiv. Aus ihr ließ sich das krystallisierte Thallium-Salz der Spaltsäure $C_{14}H_{12}O_{11}$[13]) isolieren, freilich nicht in der theoretischen Menge, da sie aus wäßriger Lösung durch Äther, in welchem Lösungsmittel sie nur schwer löslich ist, in 12 Stunden nur unvollkommen extrahiert wird, und der im Wasser verbliebene Anteil bei der Reinigung der wäßrigen Lösung mit Aluminiumoxyd (vor der Zuckerbestimmung) entfernt wird. Wir können aber, das geht auch aus der Bruttoformel des neuen Gerbstoffes hervor, die Spaltsäure ebenfalls mit 1 Mol in Rechnung stellen. Tab. 2 gibt die Gegenüberstellung der berechneten mit den gefundenen Werten der Hydrolyse, wobei die gefundenen Werte durch die übliche Fehlerberechnung (siehe experimenteller Teil) berichtigt sind.

Tab. 2

	Ellagsäure	Gallussäure	Glucose	Spaltsäure
Ber.	31,6	17,8	18,8	37.5
Gef.	32,5	15,4	18,0	(39,0 als Differenz)

Es entstehen also bei der Hydrolyse des neuen Gerbstoffs je 1 Mol Ellagsäure, Gallussäure, Glucose und Spaltsäure $C_{14}H_{12}O_{11}$. (Die frühere Formel $C_{14}H_{14}O_{11}$ für die Spaltsäure[14]) müssen wir, wie in einer späteren Abhandlung mitgeteilt werden wird, um 2 H-Atome verringern.) Der neue Gerbstoff ist der Chebulinsäure sehr ähnlich, und wir schlagen für ihn den Namen „Chebulagsäure" vor. Die beiden Gerbstoffe sind kräftige Säuren, ihre elementare Zusammensetzung ist nahezu gleich (Che-

[12]) E. Fischer und K. Freudenberg, B. 45, 923 (1912).
[13]) K. Freudenberg, B. 52, 1245 (1919).
[14]) K. Freudenberg und B. Fick, B. 53, 1728 (1920).

bulinsäure $C_{41}H_{32}O_{27}$) und beide haben je 1 Mol Glucose, Gallussäure und Spaltsäure als Bausteine. Aber an Stelle der beiden weiteren Mole Gallussäure der Chebulinsäure finden wir in der Chebulagsäure 1 Mol Ellagsäure vor. Wenn man berücksichtigt, daß Ellagsäure durch Entzug von 2 H-Atomen (und Lactonbildung) aus 2 Molen Gallussäure entstehen kann, könnte man vermuten, die Chebulagsäure sei ein Dehydrierungsprodukt der Chebulinsäure. Das ist aber nicht der Fall. Die beiden Säuren haben verschiedenen Bau, worauf schon ihre verschiedenen Drehungen (Chebulinsäure + 65°) hinweist. Über die Konstitution der Chebulagsäure (wie der Chebulinsäure) wird man erst Aufschluß gewinnen können, wenn man die Konstitution der Spaltsäure kennt. Aber bei der Chebulagsäure haben wir beobachtet, daß die Ellagsäure verhältnismäßig leicht abgespalten werden kann. Beim Erhitzen in 0,5n-Schwefelsäure auf 90° steigt unter Abscheidung von Ellagsäure die Drehung rasch an und geht zu positiven Werten über (Kurve 1), so daß man geneigt ist, eine β-glucosidische Bindung der Ellagsäure anzunehmen. Zum Vergleich haben wir die Hydrolysenkurve von Glucogallin (1-Galloyl-β-d-glucose)[15]) aufgenommen (Kurve 2). Allerdings wird diese Verbindung schon bei 80° schneller gespalten.

Beschreibung der Versuche

I. Fraktionierung der Myrobalanen-Gerbstoffe

100 g entkernte und gemahlene Myrobalanen wurden bei gewöhnlicher Temperatur mit 6 l Wasser perkoliert und die Lösung sofort i. V. auf 250 ccm eingedampft. Unter starkem mechanischem Rühren wurde festes $NaHCO_3$ zugefügt, bis p_H 5,3, mit der Wasserstoff-Elektrode gemessen, erreicht war. Diese Lösung wurde 24 Std. lang i. V. mit Essigester extrahiert. Die so erhaltene Fraktion I, i. V. zur Trockene gebracht, wog 9 g. Die extrahierte wäßrige Lösung wurde sodann mit halbkonzentrierter Phosphorsäure auf p_H 3,5 gebracht, erneut 24 Std. lang mit Essigester extrahiert. Es resultierte Fraktion II, 10 g. Bei p_H 3 wurde ebenso Fraktion III, 9 g, gewonnen. Zur weiteren Unterteilung wurde jede der 3 Fraktionen in 250 ccm Wasser gelöst, gegebenenfalls filtriert und unter starkem Rühren tropfenweise mit je 100 ccm 6proc. Zinkacetat-lösung gefällt. Die Niederschläge wurden abgesaugt, gewaschen und aus den Filtraten mit je 200 ccm Zinkacetat-lösung eine zweite Fällung erhalten. Weiteres Zinkacetat führte nur noch zu schwer filtrierbaren Trübungen. Die 6 Zinkfällungen wurden jeweils in wenig Wasser aufgeschlämmt und unter starkem Rühren durch Zutropfen von 1n-Schwefelsäure zerlegt. Die erhaltenen Lösungen wurden nach dem Filtrieren rasch 3mal im Scheidetrichter mit je 100 ccm Essigester ausgeschüttelt. Die jeweils vereinigten Auszüge wurden mit wenig Wasser gewaschen, i. V. zur Trockene gebracht und zur Vertreibung der letzten Reste Essigesters zweimal in wenig Wasser aufgenommen und wieder i. V. eingedampft. Die aus den 1. Zinkfällungen erhaltenen Fraktionen erhielten die Bezeichnung Ia (2 g), IIa (2 g) und IIIa (3 g); aus den zweiten Zinkfällungen ergaben sich die Fraktionen Ib (1,7 g), IIb (1,8 g) und IIIb (1,5 g). Die durch die Zinkfällung entstandenen Verluste sind nur zum Teil der reinigenden Wirkung (Abtrennung von „Nicht-

[15]) E. Gilson, Bell. Acad. roy. med. de Belgique [4] 16, 827 (1902); Compt. rend. 136, 385 (1903). E. Fischer und M. Bergmann, B. 51, 1760 (1918).

gerbstoffen") dieser Maßnahme zuzuschreiben. Größere Einbußen entstehen durch die Unvollständigkeit der Extraktion im Scheidetrichter und durch schwer zu beseitigende Emulsionen beim Ausschütteln; doch wollten wir eine kontinuierliche Extraktion aus der schwefelsauren Lösung vermeiden.

Bei der Zerlegung der Zinkfällung Ia und Ib schied sich in geringer Menge (0,5 g) eine dunkelbraune, syrupöse Substanz ab, die sich in heißem Wasser löste, beim Abkühlen aber wieder syrupös anfiel. Da eine Hydrolyse mit verd. Schwefelsäure ebenfalls nur zu harzigen Produkten führte, haben wir diese Substanz abgetrennt und nicht weiter untersucht. Bei der Zerlegung der Zinkfällung IIa und IIIa wurden 1,5 und 1 g *Chebulinsäure* isoliert. Die einzelnen Fraktionen wurden an der Luft getrocknet und so zur Hydrolyse verwendet. Ihr jeweiliger Wassergehalt wurde durch Trocknen von Proben bei 80° und 15 mm über P_2O_5 ermittelt.

II. Hydrolyse der Gerbstoff-Fraktionen

Die Hydrolyse der 6 Fraktionen (Tab. 1, S. 167) wurde in allen Fällen mit 5proc. Schwefelsäure, bei Ia, IIa und IIIa außerdem mit Natronlauge durchgeführt. Um die erforderlichen Bedingungen zu ermitteln, wurde je 1 g Gerbstoffgemisch, das über die Essigester-Extraktion und Zinkfällung gereinigt, aber nicht fraktioniert war, mit 10 ccm 5proc. Schwefelsäure verschieden lange auf 100° erhitzt. Die erhaltenen Werte sind ohne Fehlerberechnung (siehe unten) in Tabelle 3 zusammengestellt. Man ersieht, daß 72stündiges Erhitzen, wie es E. Fischer und K. Freudenberg[16]) für chinesisches Gallotannin angeben, auch hier zur völligen Hydrolyse erforderlich ist. Außerdem fällt auf, daß die Ellagsäure schon nach 24 Stdn. vollständig abgespalten ist.

Tab. 3

Stunden	24	48	72	96
Gallussäure	0,489 g	0,592 g	0,640 g	0,638 g
Ellagsäure	0,042 g	0,042 g	0,040 g	0,037 g
α_D^{20} d. Zuckerlösung	+ 1,00°	+ 1,15°	+ 1,16°	+ 1,00°

Zur Hydrolyse wurde jeweils etwa 1 g der 6 Fraktionen mit 10 ccm 5proc. Schwefelsäure 72 Stdn. lang im siedenden Wasserbad erhitzt. Danach wurden die tiefbraunen Lösungen mitsamt den entstandenen Abscheidungen 8 Stdn. lang im Schacherl-Apparat mit Äther extrahiert. Die Rückstände der ätherischen Extrakte, an der Luft getrocknet, wurden als Gallussäure + 1 H_2O in Rechnung gestellt. Aus den mit Äther extrahierten, wäßrigen Lösungen wurde die Ellagsäure isoliert, über ihre Natriumverbindung[17]) gereinigt und lufttrocken mit 2 Mol Krystallwasser gewogen. Die Filtrate der Ellagsäure wurden unter Erwärmen mit Bariumcarbonat von der Schwefelsäure befreit und zur Entfärbung einige Stunden lang mit Aluminiumoxyd auf der Maschine geschüttelt. Nach dem Filtrieren wurden die Lösungen eingeengt und mit Wasser zu 10 ccm aufgefüllt. Die Drehungen wurden im 2-dcm-Rohr gemessen, der Zucker außerdem mit Hypojodit titriert. Die Verluste bei der Hydrolyse wurden für Gallussäure mit 5%, für Ellagsäure mit 10% und für Glucose mit 55% in Rechnung gestellt[18]).

[16]) B. 45, 922 (1912).

[17]) K. Freudenberg und A. Kurmeier, Collegium 1927, Nr. 686, S. 273.

[18]) E. Fischer und K. Freudenberg, B. 45, 925 (1912); 47, 2495 (1914); P. Karrer, R. Widmer und M. Staub, A. 433, 288 (1923).

Zur alkalischen Hydrolyse wurden jeweils 50 ccm 0,5 n-NaOH 30 Min. lang im Wasserstoffstrom gekocht, dann auf 70° abgekühlt. Darauf wurde je etwa 1 g Substanz, in wenig Aceton gelöst, zugefügt. Die Lösungen wurden 3 Stdn. lang im Wasserstoffstrom bei 70° gehalten und dann mit 25 ccm n-Salzsäure versetzt. Die Ellagsäure fiel hellgelb aus, wurde nach Erkalten abfiltriert, mit Wasser gewaschen und lufttrocken gewogen. Die Filtrate wurden auf 50 ccm eingedampft und 8 Stdn. mit Äther extrahiert. Die Gallussäure, die so erhalten wurde, war bei manchen Fraktionen mit einer syrupösen Beimengung behaftet, und wurde aus wenig Wasser umkrystallisiert und lufttrocken gewogen. Verluste an Gallussäure sind bei der alkalischen Hydrolyse im Wasserstoffstrom nicht zu erwarten[19]); für Ellagsäure wurden 21% Verluste[17]) in Rechnung gestellt.

III. Darstellung der Chebulagsäure

100 g entkernte und gemahlene Myrobalanen, über Nacht mit 300 ccm Wasser angeteigt, perkolierten wir im Verlauf von 16 Std. mit 6 l Wasser. Die Lösung bleibt mit etwas Toluol überschichtet 8 Tage stehen. Die dann ausgeschiedene Chebulinsäure (8 g) und Ellagsäure saugten wir ab, engten das Filtrat i. V. auf 150 ccm ein und befreiten es durch 12stündige Extraktion mit Äther von freier Gallussäure (7—8 g). Anschließend extrahierten wir 60 Stdn. lang im Vakuumextraktionsapparat mit Essigester. Die Essigester-lösung hinterließ beim Eindampfen i. V. 27 g Rohgerbstoffe, die wir in 180 ccm Wasser unter mechanischem Rühren mit festem Natriumhydrogencarbonat versetzten, bis das p_H, mit der Wasserstoffelektrode gemessen, 5,3 betrug. Durch 48stündige Vakuum-Extraktion mit Essigester entfernten wir die „phenolsauren" Gerbstoffe (etwa 9 g). Sie enthielten, nach der Hauptpulvermethode[20]) bestimmt, 10% „Nichtgerbstoffe". Nun brachten wir die wäßrige Lösung mit halbkonzentrierter Phosphorsäure auf p_H 2,8 und extrahieren 36 Stdn. lang i. V. mit Essigester. Die so erhaltenen „carboxylsauren" Gerbstoffe, etwa 17 g (8% Nichtgerbstoffe) lösten wir in 300 ccm Wasser und fällten unter Rühren tropfenweise mit 200 ccm einer 6proc. Zinkacetat-lösung. Den Niederschlag schwemmten wir nach dem Absaugen und Waschen in 100 ccm Wasser auf und zerlegten ihn unter starkem Rühren vorsichtig mit n-Schwefelsäure, bis alles gelöst war. Darauf schüttelten wir sofort dreimal mit Essigester im Scheidetrichter aus. Die vereinigten Essigester-Auszüge, zweimal mit wenig Wasser gewaschen, hinterließen beim Eindampfen i. V. 6 g Rückstand, die wir in 100 ccm Wasser aufnahmen und mit Chebulinsäure animpften. Nach 12 Stdn. Stehens bei Raumtemperatur isolierten wir 4 g Chebulinsäure. Das Filtrat erstarrte nach 12stündigem Stehen im Eisschrank zu einer farblosen Gallerte. Diese zentrifugierten wir ab, lösten sie in heißem Wasser und ließen sie durch Aufbewahren im Eisschrank wieder als Gallerte herauskommen. Diese Reinigung wiederholten wir noch zweimal. Zum Schluß lösten wir die Gallerte in der gerade ausreichenden Menge heißen Wassers auf. Diese Lösung kühlten wir auf 40° ab und ließen sie dann langsam im Verlauf von 24 Stdn. bis auf 10° erkalten. Dabei krystallisierte die *Chebulagsäure* in einer Ausbeute von 1 bis 2 g aus.

Chebulagsäure bildet (aus Wasser) farblose, schön ausgebildete, manchmal an den Spitzen abgeschnittene Rhomben. Sie enthält Krystallwasser (10 Mole), das bei 80°/15 mm über P_2O_5 abgegeben wird, und wird ohne zu schmelzen oberhalb 240° dunkel. Sie ist löslich in Methanol, Äthanol, Aceton, Essigester und heißem Wasser, unlöslich in Benzol und

[19]) O. Th. Schmidt, A. 476, 262 (1929).
[20]) H. Gnamm, Die Gerbstoffe und Gerbmittel, Stuttgart 1933, S. 94.

Petroläther, schwer löslich in kaltem Wasser, so daß sie am besten aus Wasser umkrystallisiert wird. Ihre Löslichkeit ist derjenigen der Chebulinsäure sehr ähnlich. Dies trifft auch für die Löslichkeit in Wasser zu, doch ist Chebulinsäure in Wasser ein wenig schwerer löslich und krystallisiert leichter. Wenn es bei der Darstellung der Chebulagsäure nicht gelingt, die Chebulinsäure ganz abzutrennen, bevor die Chebulagsäure auskrystallisiert, so ist es mühsam und verlustreich, die beiden Stoffe durch fraktionierte Krystallisation zu trennen. Chebulagsäure fällt Gelatine und gibt mit verdünnter alkoholischer $FeCl_3$-Lösung eine schöne, tiefblaue Färbung.

$C_{41}H_{30}O_{27} \cdot 10\,H_2O$ (1134,8) Ber. C 43,39 H 4,44 H_2O 15,88
Gef. » 43,45 » 4,42 » 15,20, 15,12

$C_{41}H_{30}O_{27}$ (wasserfrei) (954,7) Ber. C 51,58 H 3,17
Gef. » 51,62 » 3,29

Die Bestimmung des Molekulargewichts der getr. Substanz durch Siedepunktserhöhung in Aceton (Apparatur nach F. Riecke[21]) ergab 840, 1080 und 930.
$[\alpha]_D^{20} = -57{,}2 \pm 2°$ (wasserfr. Subst. in Äthanol, c = 2,6). 100 mg wasserfr. Subst. in 10 ccm Wasser in der Wärme gelöst und auf 25° abgekühlt zeigten p_H 2,8.

IV. Hydrolyse der Chebulagsäure

1. *Gelinde Hydrolyse.* Beim Erwärmen der Chebulagsäure mit 0,5 n-Schwefelsäure wird Ellagsäure abgespalten und die Drehung steigt zu positiven Werten an. 0,1545 g lufttrockener Substanz wurden in einem 1-dcm-Polarisationsrohr, das auf der Unterseite zur Aufnahme der sich abscheidenden Ellagsäure mit Ausbuchtungen versehen war, in 10 ccm 0,5 n-Schwefelsäure gelöst und bei 90° im Trockenschrank aufbewahrt. Die Drehungen wurden bei 20° gemessen (Tab. 4).

Tab. 4

nach Min.	15	30	60	105	165	225	300	360
α_D^{20}	—1,60°	—1,70°	—1,17°	—0,50°	—0,22°	+ 0,05°	+ 0,22°	+ 0,25°

Zum Vergleich wurden 0,1156 g Glucogallin in 10 ccm 0,5n-Schwefelsäure bei 80° hydrolysiert (Tab. 5).

Tab. 5

nach Min	15	30	60	90	120	180	240
α_D^{20}	—0,5°	—0,13°	+ 0,2°	+ 0,25°	+ 0,4°	+ 0,51°	+ 0,52°

2. *Durchgreifende Hydrolyse.* 0,760 g wasserfreie Substanz wurden 72 Stdn. lang mit 10 ccm 5proc. Schwefelsäure im siedenden Wasserbad erhitzt. Darauf wurde die Lösung mitsamt der ausgeschiedenen Ellagsäure 12 Stdn. lang mit Äther extrahiert. Der Äther wurde verdampft und der angefallene Rückstand

[21]) F. Pregl, Die quantitative organ. Mikroanalyse, Berlin 1935, 285.

zunächst als Gallussäure + 1 H_2O in Rechnung gestellt. Die mit Äther extrahierte, wäßrige Lösung wurde filtriert und die Ellagsäure über ihre Natriumverbindung[17]) gereinigt. Das Filtrat wurde mit Bariumcarbonat neutralisiert und anschließend zweimal mit Aluminiumoxyd (Merck) einige Stunden auf der Maschine geschüttelt. Die farblos gewordene Lösung wurde nach dem Filtrieren eingeengt und zu 10 ccm (Meßkolben) mit Wasser aufgefüllt. Die abgelesene Drehung betrug + 0,32°. 5 ccm verbrauchten 3,41 ccm 0,1n-Jod-lösung. Der Rest der Lösung wurde zum Glucose-phenyl-osazon umgewandelt. Da die so erhaltene rohe Gallussäure durch eine syrupöse Beimengung verunreinigt war, und ihre Menge im Vergleich zur Glucose und Ellagsäure auffallend hoch erschien, wurde sie aus wenig Wasser umkrystallisiert. Die Mutterlauge zeigte positive Drehung. Sie wurde 1 Stde. mit Äther extrahiert und die aus ihr wiedergewonnene Gallussäure mit der Hauptmenge vereinigt. Die mit Äther extrahierte wäßrige Mutterlauge wurde mit 0,5 n-Thallium-hydrogen-carbonatlösung neutralisiert, kalt mit ein wenig Tierkohle geschüttelt, filtriert und im Exsiccator eingeengt. Bald schied sich das krystallisierte Thallium-(I)-salz der Spaltsäure ab.

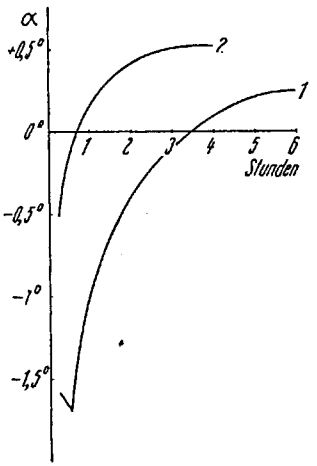


Fig. 1. Hydrolyse mit 0,5n-H_2SO_4. Kurve 1 = Chebulagsäure (90° C). Kurve 2 = Glucogallin (80° C).

Es wurden gefunden: Gallussäure roh 0,215 g, umkrystallisiert 0,1238 g Ellagsäure + 2 H_2O 0,2492 g, Glucose polarimetrisch 0,061 g, titrimetrisch 0,03069 g in 5 ccm, 0,0614 g insgesamt.

Durch Fehlerberechnung[18]) ergeben sich:

Gallussäure (umkryst.) wasserfrei	0,126 g = 15,4%,	ber.	17,8
Ellagsäure ,,	0,247 g = 32,5%	,,	31,7
Glucose	0,136 g = 18,0%	,,	18,9
	zusammen 65,9%	,,	68,4
(Spaltsäure)			(37,4)
		zusammen	105,8

Der fehlende Betrag kann als Spaltsäure gerechnet werden, deren Menge wir nur unvollständig erfaßt haben, da sie einerseits in Äther nur schwer löslich, andererseits aus der wäßrigen Lösung vor der Zuckerbestimmung mit Aluminiumoxyd entfernt worden ist.

Zur Identifizierung der Spaltstücke wurde

a) die Gallussäure mit Diazomethan in Trimethyl-gallussäure-methyl-ester vom Schmp. 82° übergeführt.

b) die Ellagsäure aus Pyridin umkrystallisiert, die Pyridinverbindung mit Wasser verkocht und die so erhaltene Ellagsäure analysiert;

$C_{14}H_6O_8 \cdot 2\,H_2O$ (338,2) Ber. C 49,72 H 2,98
Gef. » 49,59 » 3,11

c) Glucose als Phenyl-osazon vom Schmp. 206° bestimmt und

d) das Tl-salz der Spaltsäure aus Wasser umkrystallisiert und polarimetriert: $[\alpha]_D^{20} = +36°$ (Wasser)[22]).

[22]) O. Th. Schmidt, M. Heintzeler und W. Mayer, Ber. 80, 513 (1947).

Synthesen in der Carotinoid-Reihe, VII[1]

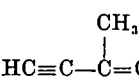
Über einen Kohlenwasserstoff $C_{12}H_{14}$

Von *Hans Herloff Inhoffen, Horst Pommer* und *Klaus Winkelmann*

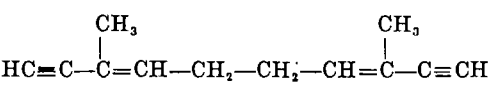
(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig)

(Eingelaufen am 10. Januar 1950)

Im weiteren Verlauf unserer Arbeiten zur Synthese von Carotinoiden haben wir die Wurtzsche Reaktion zwischen 2 Molekülen 1-Brom-3-methylpenten-(2)-in-(4) (I) (C_6-Bromid genannt) eingehend studiert. Als Reaktionsprodukt war ein Kohlenwasserstoff mit 12 C-atomen der Konstitution II zu erwarten.



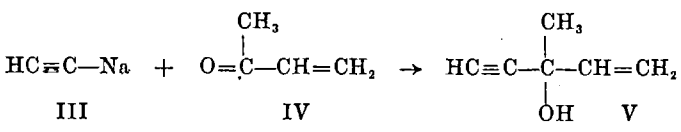
I



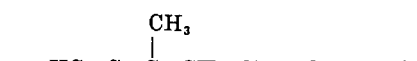
II

Dieser Kohlenwasserstoff (C_{12}-Kohlenwasserstoff) stellt hinsichtlich seines Kohlenstoffgerüstes den Mittelteil der natürlichen Carotine dar und schien uns durch seine endständigen Acetylengruppen zum Aufbau dieser Naturstoffe gut geeignet.

Als Ausgangsmaterial diente das 1-Oxy-3-methyl-penten-(2)-in-(4) (C_6-Alkohol genannt) (VI), das erstmals von Cymermann, Heilbron und Jones[2]) aus Vinylmethylketon und Natriumacetylid mit nachfolgender Allylumlagerung dargestellt werden konnte und von Isler und Mitarbeitern[3]) zur Synthese von kristallisiertem Vitamin A mit so gutem Erfolg verwendet wurde.



III IV V



VI

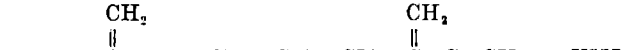
Der Ersatz der primären Hydroxylgruppe durch Brom erfolgte mittels Phosphortribromid. Das Bromid I kann auch aus dem Carbinol V direkt dargestellt werden, wobei die Allylumlagerung bei der Behandlung mit Phosphortribromid erfolgt[4]).

[1]) VI. Mitteilung, A. 568, 47 (1950).
[2]) Cymermann, Heilbron und Jones, Soc. 1945, 90.
[3]) Isler, Huber, Ronco und Kofler, Helv. 30, 1911 (1947).
[4]) Isler, Huber, Ronco und Kofler, Emil Barell-Festschrift, 1946, 31 (Basel).

Im Verlaufe der Arbeiten zeigte es sich, daß es vorteilhafter war, auf die Reindarstellung des sehr unbeständigen C_6-Bromids (I) zu verzichten und das rohe Bromid für die Reaktion zu verwenden. Die Wurtzsche Reaktion verlief glatt in abs. Äther unter Verwendung von Zinkspänen; in Gang gebracht wurde die Reaktion durch Zugabe eines Körnchens Jod. Das Umsetzungsprodukt ist i. V. bei 0,005 mm und 25—45° destillierbar; es stellt ein farbloses, leicht bewegliches, sehr angenehm riechendes Öl dar. Die Bestimmung der aktiven Wasserstoffatome nach Zerewitinoff zeigte bei 80° 2 aktive H-atome pro Mol an. Mit ammoniakalischer Silbernitratlösung ließ sich ein Silbersalz fällen. Ebenso gelang die Darstellung eines gelben Kupfersalzes, dessen Analyse 2 Atome Cu pro Mol Kohlenwasserstoff ergab. Damit war der Nachweis erbracht, daß die Wurtzsche Reaktion im Prinzip den gewünschten Verlauf genommen hatte und die beiden Acetylengruppen endständig lagen. Es blieb nun noch die Lage und Zahl der Doppelbindungen zu klären. Bei der Perhydrierung wurden 5,8 Mole H_2 aufgenommen gegenüber der berechneten Anzahl von 6, und die Messung der UV-Absorption zeigte ein Maximum bei 230 mμ mit einer Extinktion von $\varepsilon = 14\,300$. Aus diesen Daten ging hervor, daß einmal die zu erwartende Anzahl von Doppel- und Dreifachbindungen vorhanden war, und daß zum anderen je eine Doppelbindung in Konjugation zu einer Acetylengruppe lag.

Zur weiteren Sicherung der Konstitution haben wir den C_{12}-Kohlenwasserstoff (II) noch einem Ozonabbau unterworfen. Benutzt wurden Präparate, die ganz frisch destilliert worden waren, denn selbst im Hochvakuum eingeschmolzen wird der C_{12}-Kohlenwasserstoff schnell gelbgrün. Die Ozonisierung zeitigte nun einen überraschenden Befund. Wir konnten Formaldehyd nachweisen. Es mußte also zum Teil eine Doppelbindungsverlagerung aus der geraden Kette in die Methylseitenkette stattgefunden haben. Folgende drei Konstitutionsmöglichkeiten waren deshalb für den C_{12}-Kohlenwasserstoff in Betracht zu ziehen: II, VII und VIII.

VII



VIII

Zur Entscheidung, welche Konstitution vorlag, bestimmten wir den bei der Ozonisierung entstehenden Formaldehyd, die Ameisensäure, die Brenztraubensäure und die Bernsteinsäure quantitativ und kamen zu dem Ergebnis, daß der C_{12}-Kohlenwasserstoff mit einem Sdp. von 25 bis $45°/_{0{,}005}$ wahrscheinlich ein Gemisch der drei Isomeren II, VII und VIII darstellt. Die Auffindung von Bernsteinsäure zeigt an, daß ein Teil des

C_{12}-Kohlenwasserstoffes in der erwarteten Konstitution II vorliegt, und das Auftreten von Formaldehyd macht die Anwesenheit der Isomeren VII und VIII sehr wahrscheinlich.

Wir versuchten nun durch fraktionierte Destillation eine Auftrennung zu erreichen, was bis zu einem gewissen Grade auch gelang. So verschiebt sich das Mischungsverhältnis zwischen den drei Isomeren mit steigendem Siedepunkt zugunsten von II. Wir konnten z. B. für die Fraktion mit einem Sdp. 25—35°/$_{0,005}$ eine Zusammensetzung von etwa 20% II sowie 80% VII und VIII ermitteln, während für die Fraktion Sdp. 35—45°/$_{0,005}$ etwa 50% an II sowie 50% an VII und VIII gefunden wurden. Diese Prozentzahlen sind naturgemäß Schwankungen je nach dem Grad der Fraktionierung unterworfen.

Die Ozonisierung ließ sich am besten in Eisessig durchführen, wobei der entstehende Formaldehyd teilweise zu Ameisensäure oxydiert wurde[5]). Der verbliebene Formaldehyd wurde als Formal-dimedon bestimmt, die Ameisensäure mit rotem Quecksilberoxyd zu CO_2 oxydiert und dieses mittels Natronkalk gravimetrisch bestimmt. Die Brenztraubensäure konnte durch Behandlung mit Jod in alkalischer Lösung in Jodoform übergeführt werden, und ließ sich dann entweder durch Titration des unverbrauchten Jods oder auch durch gravimetrische Bestimmung des Jodoforms ermitteln. Zur quantitativen Erfassung der Bernsteinsäure wurde der primär entstandene Succindialdehyd mit N_2O_3 zur Säure oxydiert und diese dann in das Bariumsalz überführt; die Bestimmung des Bariumgehaltes ergab die Menge an Bernsteinsäure.

Es galt nun die Frage zu prüfen, ob die Verlagerung der Doppelbindung aus der geraden Kette in die Seitenkette während der Bildung oder Umsetzung von I geschah oder ob bereits das Ausgangsmaterial, der C_6-Alkohol (VI), als Gemisch der isomeren Formen VI und IX vorlag.

$$HC{\equiv}C{-}\overset{\overset{CH_2}{\|}}{C}{-}CH_2{-}CH_2{-}OH \qquad \text{IX}$$

Die Ozonisierung ergab auch hier etwas Formaldehyd, jedoch liegt der C_6-Alkohol mindestens zu 95% in Form VI vor. Da aber auch eine Verunreinigung mit dem Ausgangsmaterial, dem Carbinol V, sich bei der Ozonisierung als Formaldehyd anzeigen muß, bleibt die Frage, ob hieran IX oder V beteiligt ist, vorerst noch offen. Auf keinen Fall wird die Tatsache erklärt, daß der C_{12}-Kohlenwasserstoff mit beiden Doppelbindungen in der geraden Kette (II) nur untergeordnet auftrat. Die Verschiebung der Doppelbindungen mußte daher während der Umsetzungen erfolgt sein. Unter der Annahme, daß diese Verschiebung bei der Durchführung der Wurtzschen Reaktion erfolgt, variierten wir deren Bedingungen. Dabei fanden wir, daß sich die Ausbeute an II steigern läßt, wenn die Wurtzsche Reaktion so gesteuert wird, daß sie möglichst langsam verläuft (vgl. Tab. A). Eine Änderung der Bromierungsbedingungen (VI—I) hatte keinen Einfluß auf die Ausbeute an II.

[5]) Zeile und Meyer, B. 82, 267 (1949).

Bei allen bisher durchgeführten Versuchen hatten wir die Reaktion zwischen dem C_6-Bromid (I) und den Zinkspänen durch Zugabe von Jod katalysiert. Wir versuchten daher Jod als Katalysator auszuschalten und fanden im Zink-Kupfer-Paar einen geeigneten Ersatz. Das so dargestellte Produkt ergab jetzt nur eine geringe Menge an C_{12}-Kohlenwasserstoff vom Sdp. 25—40°/$_{0,005}$, während die Hauptmenge bei 40—55° überging (vgl. Tab. A). Alle Versuche, VII und VIII in II umzulagern, blieben erfolglos.

Tab. A.

Sdp. 0,005 mm	15 min.	30 min.	90 min.	Zn-Cu-Paar
25—35°	91%	72%	26%	5%
35—45°	9%	28%	74%	95%
45—55°	—	—	—	

Die Tabelle stellt die Abhängigkeit der Ausbeute an II von der Dauer der Wurtzschen Reaktion dar. Die Procentzahlen beziehen sich auf die Gesamtausbeute an C_{12}-Kohlenwasserstoff-Isomeren. Alle Werte sind das Mittel aus einer Reihe von Umsetzungen.

Beschreibung der Versuche[6])

Experimentell mitbearbeitet von Franz Westphal und Eva-Gisela Meth

Darstellung des C_6-Bromids (I)[4])

Zu 30 g C_6-Alkohol (VI), frisch destilliert, Sdp. 70—71°/$_{13}$, wurden in 100 ccm abs. Äther und unter Rühren und Kühlung auf —10 bis —20° 28 g Phosphortribromid in 40 ccm Äther innerhalb 45 Min. zugetropft. Es wurde noch 2 Stdn. bei —10° gerührt, wobei sich die tiefrote Lösung in 2 Schichten trennte. Nach Aufgießen auf Eis wurde die wäßrige saure Schicht abgetrennt und die hellbraune ätherische Lösung mehrfach mit Bikarbonatlösung und Wasser gewaschen. Die saure wäßrige Lösung wurde ebenfalls mit Bikarbonat neutralisiert, wobei die Farbe von rot nach gelb umschlug; sie wurde mehrfach ausgeäthert und die beiden neutralen Ätherlösungen vereint. Beim Abdestillieren des Äthers i. V. unter reinem N_2 wurde die gelbe Lösung des C_6-Bromids regelmäßig dunkel. Beim Stehen über Nacht schieden sich schwärzliche Flocken ab. Rohausbeute 50 g. Das Bromid reizt außerordentlich stark zu Tränen.

Darstellung des C_{12}-Kohlenwasserstoffes mittels Zink

50 g des rohen C_6-Bromids wurden in 140 ccm abs. Äther gelöst. Diese Lösung ließen wir auf 15 g oxydfreien Zinkgrieß (Korngröße 0,4—0,6 mm) in 30 ccm Äther zutropfen. Die Wurtzsche Reaktion wurde durch Zugabe etwa eines Zehntels der C_6-Bromidlösung zum Zink unter starkem Rühren und Einleiten von Stickstoff in Gang gebracht. Nach Zugabe eines Körnchens Jod zu diesem Gemisch wurde das Bad auf 60° erwärmt, wobei nach 5 bis 20 Min. die Reaktion

[6]) Die Elementaranalysen wurden von Herrn Dr. A. Schoeller, Kronach, die UV-Spektren von Herrn Dr. H. Dannenberg, Tübingen, ausgeführt.

einsetzte. Da wir beim genauen Studium der Reaktion fanden, daß sich die Ausbeute an den einzelnen oben beschriebenen Isomeren durch die Geschwindigkeit der Zugabe des Restes der ätherischen C_6-Bromidlösung steuern läßt, haben wir zunächst innerhalb 15 Min. alles zugetropft, wobei der Äther durch die Reaktionswärme im Sieden blieb. Später haben wir diese Zeiten auf 30, 90 und 150 Min. ausgedehnt, wobei Wärme von außen zugeführt werden mußte (Bad 30—45°).

In jedem Falle wurde noch eine halbe Stunde im Sieden gehalten. (Die Gesamtausbeuten an C_{12}-Kohlenwasserstoff-Isomeren blieb bei allen Variationen etwa die gleiche.) Die grünlich-braune Reaktionslösung wurde mit Eiswasser, dem einige Tropfen Eisessig zugesetzt waren, zersetzt. Die Ätherlösung wurde abgetrennt, mit Bikarbonat und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. V. unter N_2 der Äther abgedunstet. Der sehr angenehm riechende Rückstand wurde im Hochvakuum bei 0,005 mm destilliert. Aufgefangen wurde die Fraktion von 25 bis 45°; Ausbeute 12 g = 49,5%, berechnet auf C_6-Alkohol. Der Destillationsrückstand betrug 10 g.

Die oben erhaltenen 12 g wurden fraktioniert destilliert.

Sdp. 0,005 mm	Dauer der Reaktion				n_D^{20}
	15 Min.	30 Min.	90 Min.	150 Min.	
25—35°	10,3 g	8 g	2,9 g	2,8 g	1,4793
35—45°	1 g	3,1 g	8,4 g	8,5 g	1,4810
Rückstand	0,6 g	0,5 g	0,4 g	0,4 g	

Darstellung des C_{12}-Kohlenwasserstoffs mittels Kupfer-Zink-Paar

Die Darstellung erfolgte im wesentlichen analog der eben gegebenen Vorschrift, nur wurden an Stelle des reinen Zinks 15 g Zink-Kupfer-Paar benutzt und nicht mit Jod aktiviert. Das C_6-Bromid wurde innerhalb 90 Min. unter Wärmezufuhr zugegeben, Badtemperatur 45°. Ausbeute aus 50 g Roh-C_6-Bromid 10 g C_{12}-Kohlenwasserstoff-Isomerengemisch. Bei der Destillation wurde die Fraktion von 25 bis 55°/$_{0,005}$ aufgefangen. Die fraktionierte Destillation ergab bei 0,005 mm von 25 bis 35° 0,5 g (n_D^{20} = 1,4788) und von
35 bis 55° 9,1 g (n_D^{20} = 1,5051); Rückstand 0,2 g.

Die analytischen Daten wurden von dem C_{12}-Kohlenwasserstoff-Isomerengemisch mit einem Sdp. 25—45°/$_{0,005}$ ermittelt.

$C_{12}H_{14}$ (158,2) Ber. C 91,08 H 8,92
Gef. » 90,48 » 8,86

Perhydrierung. 949,2 mg wurden mit 5proc. Pd-$BaSO_4$-Katalysator in Eisessig hydriert.

Verbr. 780 ccm H_2 (korr.) Ber. 807 ccm H_2 (für 6 ⊐). In Ätherlösung wurde ein UV-Absorptionsmaximum bei 230 mμ und eine Extinktion ε von 14 300 ermittelt.

Akt. H: Ber. 2; Gef. 1,9 bei 80°.

Kupfersalz. 1 g Kupfersulfat wurde in wenig Wasser gelöst und 4 ccm 20proc. Ammoniak zugefügt. Zu dieser Lösung wurden dann 3 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 10 ccm Wasser zugetropft und alles so lange geschüttelt, bis Entfärbung eingetreten war. Nach Auffüllen auf 50 ccm mit Wasser wurden 25 ccm abgenommen und mit 600 mg C_{12}-Kohlenwasserstoff 10 Min. geschüttelt[7]). Es fällt ein

[7]) Meyer, Analyse und Konstitutionsermittlung organischer Verbindungen, 5. Auflage, Seite 666 (1931).

gelbes Kupfersalz aus, das abgesaugt wurde und nach Waschen mit Methanol und Äther im Exsiccator getrocknet wurde. Zur Analyse wurden 38,9 mg eingewogen und vorsichtig mit 2—3 Tropfen Salpetersäure (D = 1,25) versetzt und bis zur Gewichtskonstanz geglüht. Gef. 21,7 mg CuO.

$C_{12}H_{12}Cu_2$ (283,35) Ber. Cu 44,8 Gef. Cu 44,6

Ozonisierung der einzelnen Fraktionen

Die Ozonisierung wurde mit einem Siemens-Ozonisator Type OZ durchgeführt. Bei einer Strömungsgeschwindigkeit von 3 l pro Stunde lieferte er einen 4 Vol-Proc. Ozon enthaltenden Sauerstoff. Es wurden jeweils 3 g des Kohlenwasserstoffs eingewogen, in 20 ccm Eisessig gelöst und 9 Stdn. bei 0° ozonisiert. Darauf wurde mit Wasser auf 100 ccm aufgefüllt und 2 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die so erhaltene Stammlösung wurde zur quantitativen Bestimmung benutzt[5]).

Bestimmung des Formaldehyds[5])

20 ccm der Stammlösung wurden mit 50 ccm einer gesättigten wäßrigen Dimedon-Lösung versetzt und über Nacht stehengelassen. Das ausgefallene Formal-dimedon wurde filtriert, gewaschen und bei 110° getrocknet. Schmp. 188°, der Mischschmp. mit reinem Formal-dimedon zeigte keine Depression.

Bestimmung der Ameisensäure

a) Mit Quecksilber-II-chlorid[8]). Die in 10 ccm Stammlösung enthaltene Ameisensäure wurde mit Wasserdampf übergetrieben. Das Destillat wurde nun mit 50 ccm einer filtrierten Lösung von 200 g $HgCl_2$, 300 g Natriumacetat, 80 g Natriumchlorid in 1000 ccm Wasser versetzt. Die Lösung trübte sich sofort und wurde 3 Stdn. auf ein siedendes Wasserbad gesetzt, das ausgefallene Quecksilber-I-chlorid wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und bei 110° getrocknet.

Bestimmungen, die ohne vorherige Wasserdampfdestillation mit der Stammlösung direkt durchgeführt wurden, ergaben unreine Fällungen und damit zu hohe Werte.

b) Mit rotem Quecksilberoxyd[5]). 10 ccm der Stammlösung wurden in einem 100-ccm-Kolben mit 50 ccm Wasser und 10 g rotem Quecksilberoxyd versetzt. Das Kölbchen wurde über einen kurzen Rückflußkühler mit einem U-Rohr, das mit Calciumchlorid gefüllt war, und mit 2 vorher gewogenen Natronkalk-Röhrchen sowie mit einem Blasenzähler (conc. Schwefelsäure) verbunden. Darauf erhitzte man das Kölbchen 10 Min. unter Schütteln und Durchleiten eines mäßigen Stickstoffstromes zum Sieden, und leitete nach beendeter Reaktion noch weitere 20 Min. Stickstoff durch die Apparatur.

Beide Methoden der Ameisensäure-Bestimmung führten zu übereinstimmenden Ergebnissen.

Bestimmung der Brenztraubensäure

a) Jodometrisch[9]). 1 ccm der Stammlösung wurde mit 10 ccm n/1-Natronlauge und 40 ccm n/10-Jodlösung versetzt und eine Std. stehengelassen. Hierauf wurde mit n/1-Schwefelsäure angesäuert und das überschüssige Jod mit n/10-Thiosulfatlösung zurücktitriert.

---

[8]) Franzen und Egger, J. prakt. Chem. 83, 323 (1911); Szelényi, Z. Unters. Lebensmittel 63, 534 (1932); Bauer, Die organische Analyse, Leipzig 1945, S. 235.

[9]) H. Wieland, A. 436, 233 (1924).

b) Gravimetrisch[10]). 3 ccm der Stammlösung wurden in einer 50 ccm fassenden Schüttelmensur mit 25 ccm n/1-Natronlauge und 10 ccm n/1-Jodlösung versetzt. Das ausfallende Jodoform wurde absitzen gelassen und die überstehende Lösung weitgehend dekantiert. Das Jodoform wurde nun in 15 ccm Äther aufgenommen und 10 ccm der ätherischen Lösung in einem tarierten Wägegläschen eingedunstet. Der Rückstand wurde noch 3 Stdn. im Exsiccator über Schwefelsäure getrocknet. Die so ermittelten Werte lagen um etwa 5% höher als die jodometrisch gefundenen.

Bestimmung der Bernsteinsäure[11,12])

Durch 15 ccm der Stammlösung wurde im Verlauf von 4 Stdn. ein lebhafter Strom von N_2O_3 (aus Natriumnitrit und Salzsäure) geleitet. Die Lösung wurde darauf 12 Stdn. stehengelassen und i. V. bis fast zur Trockne eingedunstet. Der Rückstand wurde dann in 10 ccm Wasser aufgenommen. Nach Neutralisation mit Natronlauge wurde die Lösung in der Siedehitze mit einem Überschuß an Bariumchlorid-Lösung versetzt, das ausgefallene Bariumsuccinat abfiltriert, mit heißem Wasser gewaschen und anschließend mit verd. Salzsäure vom Filter gelöst. Das Barium wurde aus der salzsauren Lösung mit Schwefelsäure als Bariumsulfat gefällt.

Zur Identifizierung der Bernsteinsäure wurde die mit N_2O_3 oxydierte Stammlösung zur Trockne eingedunstet, der Rückstand mit wenig kaltem Äther nachgewaschen und aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 183°, Mischschmp. mit reiner Bernsteinsäure bei 183°.

Bei der Ozonisierung der beiden C_{17}-Kohlenwasserstoff-Fraktionen vom Sdp. 25—35°/$_{0,005}$ (A) und 35—45° (B) fanden wir bei einer Einwaage von 300 mg:

Spaltprodukte	Gef.		Ber. für die Konstitution		
	A	B	II	VII	VIII
Formaldehyd	19 mg	18 mg	—	57 mg	114 mg
Ameisensäure	201 mg	181 mg	175 mg	175 mg	175 mg
Brenztraubensäure	125 mg	133 mg	335 mg	167 mg	—
Bernsteinsäure	38 mg	89 mg	224 mg	—	—

Ozonisierung des C_6-Alkohol[s])

Bei der Ozonisierung in Tetrachlorkohlenstoff konnten qualitativ Formaldehyd als Formal-dimedon und Glykol-aldehyd als Dimedon-Verbindung nachgewiesen werden.

Zur Bestimmung der Brenztraubensäure und der Ameisensäure wurde in Eisessig ozonisiert.

Wir fanden bei einer Einwaage von 200 mg:

	Gef.	Ber.
Formaldehyd (mit Glykolaldehyd)	6 mg	—
Ameisensäure	198 mg	96 mg
Brenztraubensäure	162 mg	183 mg

[10]) Krämer, B. 13, 1000 (1880).

[11]) Harries und Krützfeld, B. 39, 3671 (1906).

[12]) Schmitt und Hiepe, Z. analyt. Chem. 21, 536 (1882); Rau, Z. analyt. Chem. 32, 484 (1893).

Der bei der Ozonisierung entstehende Glykolaldehyd wird weitgehend zu Ameisensäure abgebaut und täuscht zu hohe Werte vor[13]); zur Ermittlung des Reinheitsgrades des C_6-Alkohols diente daher der Brenztraubensäure-Wert.

Alle Ozonisierungen verliefen zu 70—80%.

Der Firma Hoffmann-La Roche, Basel, sind wir für die Überlassung des C_6-Alkohols zu Dank verpflichtet.

Untersuchungen an Steroiden, XXXI*)

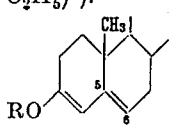
Konstitution der Enoläther des Cholestanons und Koprostanons

Von *Hans Herloff Inhoffen, Willy Becker* und *Georg Kölling*

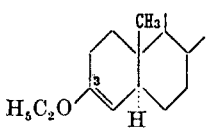
(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig)

(Eingelaufen am 26. Januar 1950)

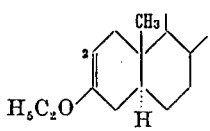
Die Konstitution des Cholestenon-enol-acetats (I, R = $COCH_3$) wurde schon vor längerer Zeit sowohl auf chemischem[1]) als auch physikalischem[2]) Wege aufgeklärt. Die beiden Doppelbindungen befinden sich hiernach zwischen den C-Atomen 3 und 4 sowie 5 und 6, also in verschiedenen Ringen des Steroid-Skeletts. Zum gleichen Ergebnis führte die Konstitutionsaufklärung des Cholestenon-enol-äthyläthers (I, R = C_2H_5)[3]).



I



IIa



IIb

Es gelang nun, diesen Enoläther partiell an der $\Delta^{5,6}$-Bindung zu hydrieren, wobei Hauptprodukt der Cholestanon-enol-äthyläther entstand[3]). Obwohl nach dieser Darstellungsweise von den beiden möglichen Lagen der restlichen Doppelbindung diejenige der Formel IIa für wahrscheinlicher gehalten werden konnte, ergab die Bromierung in Eisessig unter sofortiger Bromaufnahme eine glatte Bildung des 2-Bromcholestanons (V). Dieser Befund sprach für die Formel IIb.

Der auf dem neuen Wege dargestellte Cholestanon-enol-äthyläther (II) stimmte nach Schmp. und Mischschmp. mit dem aus Cholestanon über das Diäthylacetal[4]) dargestellten Produkt überein. Da bisher keine

[13]) Payne und Lemon jr. Am. Soc. 63, 226 (1941).

*) XXX. Mitteilung A. 568, 52 (1950).

[1]) H. H. Inhoffen, B. 69, 2141 (1936).

[2]) U. Westphal, B. 70, 2128 (1937).

[3]) H. H. Inhoffen, G. Stoeck, G. Kölling und U. Stoeck, A. 568, 52 (1950).

[4]) A. Serini und H. Köster, B. 71, 1766 (1938).

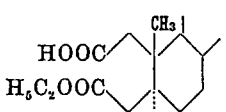
Hinweise für die Konstitution dieses Enoläthers vorlagen, erschien es wünschenswert, diese eindeutig sicherzustellen und dabei gleichzeitig die Lage der Enoldoppelbindung im bisher noch nicht bekannten Koprostanon-enol-äthyläther (VII) zu klären.

Cholestanon wird — als Keton der *allo*-Steroid-Reihe — zuerst stets am C-Atom 2 substituiert (z. B. mit Brom[5]) bzw. Schwefelsäure[6])) und bei der Oxydation mit Chromsäure zwischen den C-Atomen 2 und 3 gespalten[7]). Koprostanon hingegen — als Keton der C_5-*cis*-Steroid-Reihe — wird stets am C-Atom 4 bromiert[5]) und überwiegend dorthin sulfuriert[8]), sowie oxydativ hauptsächlich zwischen den C-Atomen 3 und 4 aufgespalten[9]).

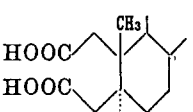
Entsprechend diesen verschieden bevorzugten Reaktionen der Sterin-3-Ketone der *allo*-Reihe einerseits und der C_5-*cis*-Reihe andererseits war auch die Lage der Doppelbindungen im Cholestanon-enol-äthyläther zwischen den C-Atomen 2 und 3 (IIb) und im Koprostanon-enol-äthyläther zwischen 3 und 4 (VII) zu vermuten.

Dies konnten wir bestätigen einmal durch oxydative Ringsprengung mit Ozon und zum anderen durch additive Bromierung der Enoläther-Doppelbindung.

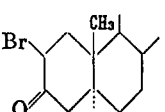
Die Ozonisierung führte beim Cholestanon-enol-äthyläther (IIb) über das Ozonid und den nicht identifizierten Halbester (III) mit über 40proc. Ausbeute zur Dicarbonsäure $C_{27}H_{46}O_4$ (IV), die mit der von Windaus und Uibrig[7]) dargestellten Säure identisch war.



III



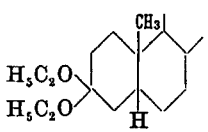
IV



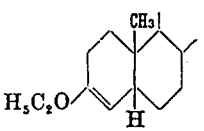
V

Die Bromierung in absolutem Äther ergab momentan und mit über 90% Ausbeute das 2-Brom-cholestanon (V).

Koprostanon-enol-äthyläther (VII) wurde analog den Angaben von Serini und Köster[4]) aus Koprostanon über das Diäthylacetal (VI) dargestellt.



VI

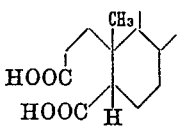


VII

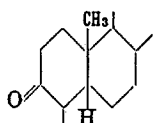
[5]) A. Butenandt und A. Wolff, B. 68, 2091 (1935).
[6]) A. Windaus und E. Kuhr, A. 532, 52 (1937).
[7]) A. Windaus und Cl. Uibrig, B. 47, 2384 (1914).
[8]) A. Windaus und K. H. Mielke, A. 536, 116 (1938).
[9]) J. A. Gardner und W. Godden, Biochem. J. 7, 590 (1913).

Da beide Derivate in Analogie zu den Schmelzpunkten des Cholestanon-diäthylacetals und des Cholestanon-enol-äthyläthers vermutlich einen tieferen Schmelzpunkt als Koprostanon besitzen, wurden sie sofort als Öle weiter umgesetzt. Bemerkenswert ist, daß die thermische Spaltung des Koprostanon-diäthylacetals bereits bei 140—160° gelingt, während die entsprechende Verbindung des Cholestanons erst bei 190—210° gespalten wird.

Die oxydative Ringsprengung mit Ozon gelang genau wie beim Cholestanon-enol-äthyläther und führte über die Ester-säure zur Dicarbonsäure $C_{27}H_{46}O_4$ (VIII) in 30proc. Ausbeute, die mit der nach Gardner und Godden[9]) dargestellten Säure identisch war.



VIII



IX

Auch die additive Bromierung in Äther ergab 4-Bromkoprostanon (IX).

Diese Ergebnisse beweisen, daß die Doppelbindungen im Cholestanon-enoläther zwischen den C-Atomen 2 und 3 und im Koprostanon-enoläther zwischen den C-Atomen 3 und 4 liegen. Somit wandert bei der partiellen Hydrierung des Cholestenon-enoläthers zum Cholestanon-enoläther die verbleibende Doppelbindung in die 2,3-Stellung.

Experimenteller Teil[10])

Ozonisierung des Cholestanon-enol-äthyläthers (IIb)

Durch eine Lösung von 1,55 g Cholestanon-enol-äthyläther in 30 ccm Tetrachlorkohlenstoff wurde 150 Min. Ozon geleitet. (Konzentration 3,5 Vol-Proc., Strömungsgeschwindigkeit 30 ccm/Min.) Die nunmehr trübe Lösung wurde i. V. bei 10° eingeengt und das Ozonid als Schaum erhalten.

Das Ozonid wurde in 15 ccm Eisessig aufgenommen und durch Zugabe von 0,31 g Chromsäure in weiteren 5 ccm Eisessig unter Kühlung oxydiert. Nach 30 Min. wurde die überschüssige Chromsäure mit Methanol reduziert, die Lösung in Wasser eingegossen und mehrfach ausgeäthert. Die mit Wasser gewaschenen Ätherauszüge wurden eingedampft und ergaben den Halbester als Öl.

Dieser wurde in 30 ccm Methanol mit 1,5 g Ätznatron durch 2stündiges Kochen verseift, wobei nach und nach Wasser zugegeben wurde. Nach Abdunsten des Methanols und weiterem Verdünnen mit Wasser wurden die nichtsauren Anteile (30 mg) mit Äther entfernt. Aus der mit Salzsäure angesäuerten Lösung wurde die sich ausscheidende Dicarbonsäure in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser neutral gewaschen und eingeengt, bis die Dicarbonsäure ausfiel. Nach Umkrystallisieren aus Methanol ergaben sich 550 mg vom Schmp. 180—182° und weitere 110 mg vom Schmp. 175—180°, das sind 41%. Durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther stieg der Schmp. auf 194—196°.

[10]) Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Ein Teil der Säure wurde mit Diazomethan verestert; der Ester schmolz bei 59—60,5°.

Die Mischschmp. mit der nach Windaus und Uibrig[7]) aus Cholestanon bereiteten Dicarbonsäure (IV) bzw. deren Dimethylester mit den erhaltenen Präparaten ergaben keine Depressionen.

Bromierung des Cholestanon-enol-äthyläthers (IIb)

0,7 g Cholestanon-enol-äthyläther wurden in 25 ccm abs. Äther gelöst und bei 0° mit 0,25 g Brom in 10 ccm abs. Äther versetzt. Es trat sofort Entfärbung ein. Die beginnende Krystallisation wurde durch Einengen i. V. vervollständigt und 0,44 g vom Schmp. 164—166° sowie weitere 0,31 g vom Schmp. 160—162° erhalten, das sind 95%. Nach Umkrystallisieren aus Aceton-Methanol lag der Schmp. bei 169—170° und gab mit 2-Brom-cholestanon (V) keine Depression.

Koprostanon-diäthylacetal (VI)

4,0 g Koprostanon wurden in 10 ccm abs. Benzol gelöst und mit 1,7 g o-Ameisensäure-äthylester sowie 1,4 g abs. Alkohol und 9 Tropfen HCl in Äthanol (17proc.) versetzt. Die Lösung wurde 2 Stdn. auf 75—80° erwärmt, wobei sie sich gelbbraun färbte. Nach Abkühlen wurde mit alkoholischer Natronlauge alkalisch gemacht, in Wasser eingegossen und mehrfach ausgeäthert. Die neutral gewaschene ätherische Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Es blieben 4,35 g Öl zurück, das nicht krystallisierte, aber nach der Äthoxylgruppen-Bestimmung zu 93% aus Koprostanon-diäthylacetal (VI) bestand.

$C_{31}H_{56}O_2$ Ber. H_5C_2O 19,7 Gef. 18,1; 18,5

Koprostanon-enol-äthyläther (VII)

4,3 g öliges Koprostanon-diäthylacetal (VI) wurden i. V. (20 mm) erwärmt. Bei 90° begann geringe Blasenentwicklung einzusetzen, die sich oberhalb 140° verstärkte. Nach einstündigem Erhitzen auf 140—160° war die Alkoholabspaltung beendet. Die zurückbleibenden 3,69 g Öl krystallisierten nicht, bestanden aber nach den Werten der Äthoxylgruppenbestimmung zu 86% aus Koprostanon-enol-äthyläther (VII).

$C_{29}H_{50}O$ Ber. H_5C_2O 10,9 Gef. 9,2; 9,6

Ozonisierung des Koprostanon-enol-äthyläthers (VII)

Die Ozonisierung wurde analog der des Cholestanon-enol-äthyläthers (II) durchgeführt.

Aus 1,13 g (VII) ergaben sich 0,31 g einer Säure vom Schmp. 225—230° und weitere 0,05 g vom Schmp. 218—222°, das sind 30%.

Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther blieb der Schmp. bei 245—246° konstant. Das Produkt gab mit der nach Gardner und Godden[9]) aus Koprostanon dargestellten Dicarbonsäure $C_{27}H_{46}O_4$ (VIII) keine Depression.

Bromierung des Koprostanon-enol-äthyläthers (VII)

Analog zur Bromierung des Cholestanon-enol-äthyläthers (IIb) ergaben 1,72 g des öligen Koprostanon-enol-äthyläthers 1,45 g eines Bromids, das bei 91—95° schmolz. Bei weiterem Einengen wurden 0,22 g vom Schmp. 84—86° erhalten, das sind insgesamt 87%. Nach Umkrystallisieren aus Aceton-Methanol schmolz das Produkt bei 109—110° und ergab mit 4-Brom-Koprostanon (IX) keine Depression.

Über stufenweise Hydrierung von Tetrazoliumsalzen[1])

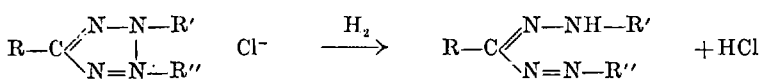
Von *Dietrich Jerchel* und *Richard Kuhn*

(Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für medizinische Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie)

(Mit 1 Figur im Text)

(Eingelaufen am 11. Januar 1950)

Man gebraucht Tetrazoliumsalze, insbesondere Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC) zur Sichtbarmachung von Reduktionsprozessen in pflanzlichen und tierischen Geweben, Bakterien, Pilzen u. a., aber auch bei biochemischen Vorgängen[2]), die losgelöst von der Zelle ablaufen. Durch die Reduktion verwandelt sich das wasserlösliche, farblose Tetrazoliumsalz (I) in das wasserunlösliche, rote, luftbeständige Formazan (II).



I II

Im hiesigen Institut bemerkte man, daß bei manchen biologischen Objekten sich zunächst rotes Formazan bildete, die Intensität der Färbung aber nach kürzerer oder längerer Zeit wieder abnahm[3]). So konnte E. F. Möller[4]) bei Versuchen mit *Bact. pyocyaneus* in Phosphatpuffer beobachten, daß die nach 20 Stunden aufgetretene maximale Rotfärbung im Verlauf von weiteren 100 Stunden fast völlig wieder verschwand (Fig. 1).

Eine ähnliche Erscheinung wurde in einem zellfreien System von R. Kuhn und F. Linke[5]) festgestellt. Hefemacerationssaft, der auf $^1/_4$ bis $^1/_5$ seines Volumens eingedickt war, ergab nach 1 Stunde quantitative Umwandlung des zugesetzten TTC in Triphenylformazan; in weiteren 8 Stunden verschwanden etwa 40% des Formazans wieder; TTC war nachweislich nicht zurückgebildet worden. Bei in 0,1proc.

---

[1]) Vorgetragen von D. Jerchel bei der Hauptversammlung Deutscher Chemiker, München, am 29. September 1949.

[2]) s. dazu Zusammenfassungen von D. Jerchel, Fiat Review of Biochemistry Bd. 39, 61, Teil I; 1, Teil IV; neuere Literatur bei D. Jerchel und H. Fischer, Ann. 563, 200 (1949).

[3]) Tab. 3 auf Seite 65, Fiat Review of Biochemistry 39, Teil I (zitiert unter 2).

[4]) Unveröffentlicht; bei diesen Versuchen wurde Methyl-diphenyl-tetrazoliumchlorid angewandt.

[5]) Diss. F. Linke, Heidelberg 1950.

TTC-Lösung heranwachsenden Kressepflänzchen konnte F. Moewus eine ähnliche Erscheinung bemerken. Er beobachtete, daß die in der äußersten Wurzelspitze liegende Teilungszone mit den meristematischen Zellen nicht, wie man erwarten könnte, besonders intensiv gefärbt wird, sondern sich durch gar keine oder sehr schwache Färbung auszeichnet, während die anschließenden Teile der Wurzel (Streckungszone) und die meisten anderen Pflanzenteile unter diesen Bedingungen rot gefärbt werden.

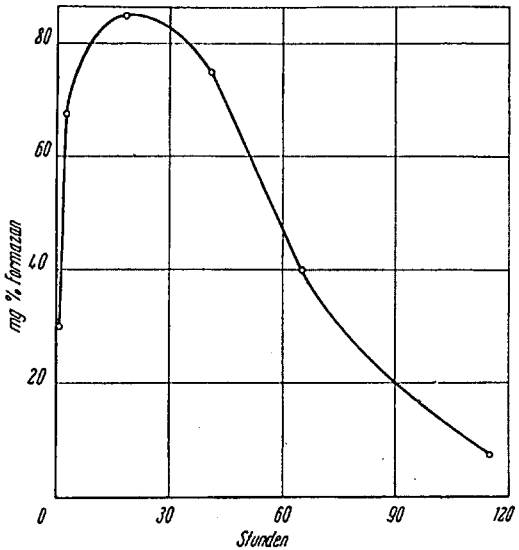


Fig. 1. Abhängigkeit der Reduktion von Methyl-diphenyltetrazoliumchlorid durch Bact. pyocyaneus (Stamm 0421 Py) von der Einwirkungsdauer. 37°, p_H = 8,5, Zusatz von 1,9% C_2H_5OH, Konzentration: 267 mg/%.

Bei diesen Farbaufhellungen liegt es nahe, an eine Weiterhydrierung der Formazane zu denken und zu vermuten, daß bestimmte, besonders stark reduzierende Fermentsysteme die Fähigkeit hierzu besitzen. Um die hier möglichen farblosen Hydrierungsstufen kennenzulernen, versuchten wir präparativ mit Hilfe der katalytischen Hydrierung und unter Verwendung von Reduktionsmitteln die Isolierung solcher Produkte.

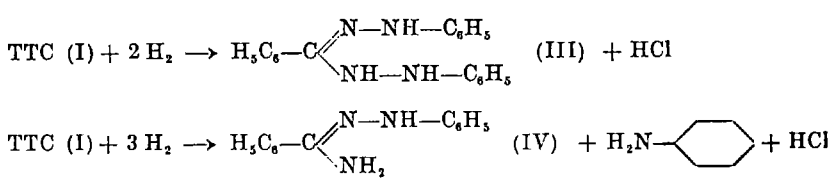
Schon die orientierend angewandte Methode der katalytischen Mikrohydrierung zeigte, wie leicht sich die Stufe des Formazans durchschreiten läßt (Tab. 1). Unter milden Bedingungen mit Palladium auf Bariumsulfat (5proc.) in Alkohol kam die Hydrierung von TTC nach Aufnahme von 3 Mol Wasserstoff, diejenige von C-Methyl-diphenyltetrazoliumchlorid schon nach Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff zum

Stillstand. Die diesen Tetrazoliumsalzen entsprechenden Formazane nehmen unter den angegebenen Bedingungen, wie erwartet, 1 Mol Wasserstoff weniger auf.

Tab. 1. Mikrohydrierungen von Tetrazoliumsalzen und Formazanen
Lösungsmittel: Alkohol; Katalysator: $Pd/BaSO_4$ (5proc.); T = 25°

Triphenyl-tetrazolium-chlorid 2,878 mg Sbst. in 2 ccm Lsgsm. mit 3,3 mg Katal. Endwert nach 3 Stdn.	3 Mol H_2
Triphenyl-formazan 1,732 mg Sbst. in 2 ccm Lsgsm. mit 9,3 mg Katal. Endwert nach 1 Std.	2 Mol H_2
Methyl-diphenyl-tetrazolium-chlorid 3,879 mg Sbst. in 2 ccm Lsgsm. mit 5,3 mg Katal. Endwert nach 2 Stdn.	2 Mol H_2
Methyl-diphenyl-formazan 1,920 mg Sbst. in 2 ccm Lsgsm. mit 8,8 mg Katal. Endwert nach 10 Min.	1 Mol H_2

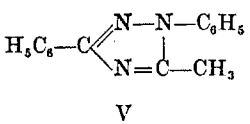
Die präparative Durcharbeitung ergab, daß aus TTC nach dem Durchschreiten der Stufen des Triphenylformazans (II) und des unbeständigen Nβ,Nβ'-Diphenyl-benzhydrazidins (III) ω-Phenyl-benz-amidrazon (IV) gebildet wird.



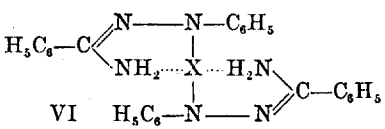
Diphenylbenzhydrazidin (III) ist eine nur unter peinlichstem Luftausschluß in Lösung zu erhaltende farblose Substanz. Schon beim Eindampfen der Lösung beobachtet man eintretende Rotfärbung. Diphenylacethydrazidin jedoch, das Endprodukt der milden katalytischen Hydrierung von Methyl-diphenyltetrazoliumchlorid, konnte als Chlorhydrat und als Pikrat gefaßt werden. Für die auf anderem Wege von H. Voswinkel[6]) über das Chlorhydrat dargestellte Base wird auch von diesem Autor beschrieben, daß man bei der Bestimmung des Schmelzpunktes nach Rotfärbung immer denjenigen des Methyl-diphenylformazans findet. Die Beständigkeit der C-Aryl-hydrazidine scheint geringer zu sein als die der C-Alkyl-verbindungen.

[6]) Ber. 36, 2483 (1903); Darstellung über Acetonitril → Acetiminoäther oder aus Formazan mittels $(NH_4)_2S$.

Aus TTC entsteht nach Aufnahme von 3 Mol Wasserstoff ($Pd/BaSO_4$ oder Raney-Nickel) das farblose ω-Phenylbenzamidrazon (IV). Die gleiche Verbindung läßt sich unter Verwendung von Natriumdithionit als Reduktionsmittel in alkoholischer Lösung erhalten. Der Schmelzpunkt des Chlorhydrates deckt sich mit demjenigen der nach H. Voswinkel[6]) aus Benziminoäther mit Phenylhydrazin erhaltenen Substanz. Zur Abtrennung von Anilin wurde zuerst das Pikrat dargestellt — Anilin-Pikrat zerfällt in der Wärme — und aus diesem dann reinstes Benzamidrazonchlorhydrat erhalten. Es gelang uns, daraus das bisher in fester Form noch unbekannte freie Phenylbenzamidrazon darzustellen, eine unbeständige, sich an der Luft verfärbende Substanz mit stark reduzierenden Eigenschaften. Aus ammoniakalischer Silberlösung wird Silber ausgeschieden, TTC wird zu Triphenylformazan hydriert. Zur Identifizierung wurden die Produkte aus TTC und aus dem Iminoäther mit Benzoylchlorid, Acetylchlorid und Essigsäureanhydrid umgesetzt. Wir erhielten schmelzpunktidentische Produkte von 1,3,5-Triphenyl-1,2,4-triazol[7]) und von dem bisher in der Literatur noch nicht beschriebenen 1,3-Diphenyl-5-methyl-1,2,4-triazol (V). Setzt man das Amidrazon in kochendem Alkohol mit Phenylhydrazin um, so entsteht unter Abspaltung von Ammoniak Triphenylformazan. Zur Charakterisierung des Amidrazons geeignet waren weiter die tief gefärbten, scharf schmelzenden Kupfer- und Kobalt-Komplexverbindungen (VI). Durch Umkrystallisation ließen sich diese Verbindungen allerdings nicht reinigen; bei der Erwärmung im Lösungsmittel trat Zerfall ein.



V



VI

X = Cu oder Co

Als weiteres Hydrierungsprodukt von TTC tritt bei der Behandlung mit 3proc. Natriumamalgam Benzaldehyd-phenylhydrazon auf.

Die Durchführung der katalytischen Mikrohydrierung von TTC in Eisessig mit Platinoxyd ergab, daß dabei die unter milden Bedingungen faßbare Stufe des Amidrazons ohne Knick im Kurvenverlauf durchschritten wird. In mehrfach durchgeführten Versuchen blieb die Wasserstoffaufnahme bei 14 Mol stehen[8]). Versucht man bilanzmäßig diesen Wasserstoffwert zu deuten, dann ergibt sich z. B. die folgende Möglichkeit (Tab. 2).

[7]) a) R. Engelhardt, J. pr. 54, 152 (1896); b) H. Wolchowe, M. 37, 479 (1916); c) G. Pellizari, Gazz. 41, II, 37 (1911).

[8]) Unter gleichen Bedingungen nahm Phenylbenzamidrazon, bei dessen Bildung ja 1 Mol Anilin abgespalten wird, 8 Mol Wasserstoff auf. Entsprechend werden bei der Hydrierung von Methyl-diphenyl-tetrazoliumchlorid nur 11 Mol verbraucht.

Tab. 2. Mikrohydrierung von TTC
Lösungsmittel: Eisessig; Katalysator: Platinoxyd

Tetrazoliumsalz → Formazan	1 Mol Wasserstoff
Formazan → Hydrazidin	1 „ „
Hydrazidin → Amidrazon	1 „ „
Amidrazon → Hydrazon	1 „ „
3 Phenyl → 3 Cyclohexyl	9 „ „
Hydrazon → Hydrazin	1 „ „
	14 Mol Wasserstoff

Präparativ ließen sich die danach zu erwartenden Endprodukte der Hydrierung bisher jedoch nicht fassen; schon die Mikrohydrierung mit großen Mengen an Katalysator (auf 1 mg TTC 10 mg PtO_2) benötigte bis zur Erreichung des konstanten Endwertes viele Stunden.

TTC ist gegenüber tierischem Gewebe außerordentlich giftig[9]). Orientierende Toxicitätsprüfungen an Mäusen ergaben, daß eine zellmögliche biochemische Hydrierung zum Phenyl-benzamidrazon nicht der Grund hierfür sein kann. Diese Verbindung ist mindestens 10mal weniger giftig (Tab. 3).

Tab. 3. Orientierende Toxicitätsprüfung an Mäusen
intraperitoneale Injektion der Dosis in 0,5 ccm physiol. NaCl-Lösung

Triphenyl-tetrazolium-chlorid	*ω-Phenyl-benzamidrazon*
50 mg/kg † nach 15 Min.	500 mg/kg † nach 3 Min.
37 mg/kg 24 „	400 mg/kg etwa 40 Min.
25 mg/kg 33 „	300 mg/kg stärkste Gleichgewichtsstörungen
12 mg/kg 8 Stdn.	100 mg/kg Gleichgewichtsstörungen
5 mg/kg ohne Befund	

Herrn Hans Fischer ist für seine fleißige und geschickte Mithilfe bei der Ausführung des präparativen Teiles dieser Arbeit, Herrn Heinrich Trischmann für die Durchführung der Mikrohydrierungen zu danken.

Beschreibung der Versuche[10])

Katalytische Hydrierung von Triphenyl-tetrazoliumchlorid

4 g TTC wurden in 60 ccm Äthylalkohol gelöst und mit Wasserstoff unter Zusatz von 350 mg $Pd/BaSO_4$ (5proc.) hydriert. Nach etwa 10 Stdn. waren 3 Mol Wasserstoff aufgenommen. Man filtrierte die farblose Lösung vom Katalysator ab und verdampfte das Lösungsmittel i. V. Der ölige, leicht rot gefärbte Rückstand wurde mit Äther oder Essigester verrieben; dabei wurde er fest. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren erhielt man 800 mg Hydrochlorid des ω-Phenylbenzamidrazons in farblosen Nadeln vom Schmp. 122—124°. Mit Vorteil konnten wir zur Abtrennung von mitentstandenem Anilin die Reinigung über das Pikrat (beschrieben im Hydrierungsversuch mit Natriumdithionit) führen. Ani-

[9]) H. Lettré und M. Albrecht, H. 279, 206 (1943); D. Jerchel und H. Fischer, Ann. 563, 204, 210 (1949).

[10]) Alle Schmelzpunktsbestimmungen wurden im Berl-Block durchgeführt.

linpikrat zerfällt in alkoholischer Lösung in der Wärme, Phenylbenzamidrazonpikrat ist dagegen unter diesen Bedingungen beständig.

$C_{13}H_{13}N_3 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$ (256,7) Ber. C 60,81 H 5,89 N 16,37
Gef. » 60,51 » 5,95 » 16,60

Löste man das reine Hydrochlorid in Wasser und gab 2n-Sodalösung hinzu, so schied sich die Base zunächst als Öl ab. Mit Äther wurde ausgeschüttelt, getrocknet und abgedampft. Der ölige Rückstand krystallisierte und ließ sich aus Alkohol/Wasser umkrystallisieren. Schmp. 86—87°. Die Kristalle verfärbten sich beim Aufbewahren.

$C_{13}H_{13}N_3$ (211,3) Ber. C 73,90 H 6,20 N 19,89 Mol. Gew.
Gef. » 73,50 » 6,00 » 19,58 (inExalton) 222,6

Hydrierung von Triphenyl-tetrazolium-chlorid mit Natriumdithionit

5 g TTC wurden in 800 ccm Äthylalkohol gelöst und zum Sieden erhitzt. Hierzu gab man in 5 Portionen 15 g Natriumdithionit in 80 ccm 2n-Sodalösung und 80 ccm Wasser. Man hielt die Lösung auf dem Dampfbad; nach 15 Min. war die anfangs aufgetretene, tiefrote Farbe verschwunden. Nach dem Abdampfen der Hauptmenge des Alkohols wurde die übrigbleibende wäßrig-alkoholische Lösung mit Äther ausgeschüttelt, nach der Trocknung und dem Vertreiben des Äthers in wenig Alkohol aufgenommen und mit gesättigter alkoholischer Lösung von Pikrinsäure versetzt. Auf Zusatz von Wasser fiel das Pikrat des ω-Phenylbenzamidrazons in Krystallnadeln aus; es ließ sich aus Alkohol/Wasser umkrystallisieren. Schmp. 197—198°.

$C_{13}H_{13}N_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (440,4) Ber. C 51,85 H 3,66 N 19,09
Gef. » 51,54, 51,82 » 3,76, 3,69 » 19,23, 19,27

Zerlegte man das Pikrat mittels Salzsäure und ätherte man aus, so konnte das Phenylbenzamidrazon in außerordentlicher Reinheit erhalten werden (1,8 g Hydrochlorid aus 5 g TTC).

1,3-Diphenyl-5-methyl-1,2,4-triazol (V)

500 mg ω-Phenylbenzamidrazon wurden mit 2 ccm Essigsäureanhydrid 5 Min. gekocht. Es ging nach kurzer Zeit alles in Lösung. I. V. wurde zur Trockne gedampft und der Rückstand ausgeäthert. Nach dem Trocknen konnten durch Einleiten von HCl-Gas 400 mg Chlorhydrat des Diphenyl-methyl-triazols gewonnen werden. Krystallisation aus Alkohol. Schmp. 199—201°.

$C_{15}H_{14}N_3Cl$ (271,7) Ber. C 66,29 H 5,19
Gef. » 66,20, 66,23 » 5,14, 5,19

Das gleiche Produkt wurde aus dem nach H. Voswinkel[5]) gewonnenen Phenylbenzamidrazon erhalten.

Aus dem Hydrochlorid wurde nach der Behandlung mit überschüssiger Sodalösung, Aufnehmen in Äther und Abdampfen die Base (Diphenylmethyltriazol) in mikroskopisch kleinen Nadeln vom Schmp. 92° erhalten. Aus Alkohol/Äther ließ sich dieses Triazol umkrystallisieren.

$C_{15}H_{13}N_3$ (235,3) Ber. C 76,575 H 5,57 N 17,86
Gef. » 76,41, 76,79 » 5,50, 5,55 » 18,34, 18,60

Behandelte man 1 g ω-Phenylbenzamidrazon mit 5 g Acetylchlorid bei Siedetemperatur während 30 Min., kühlte ab, versetzte mit Sodalösung und ätherte aus, so erhielt man eine Base, deren außerordentlich hygroskopisches

Chlorhydrat bei 142—152° schmolz. Unterwarf man diese Base einer Destillation bei 14 mm, so erhielt man ein krystallin-erstarrendes Öl, dessen Chlorhydrat identisch mit demjenigen aus dem Amidrazon und Essigsäureanhydrid gewonnenen war. Ausbeute 500 mg.

1,3,5-Triphenyl-1,2,4-triazol

Zur Charakterisierung des aus TTC gewonnenen Phenyl-benzamidrazons wurde durch Behandlung mit überschüssigem Benzoylchlorid Triphenyltriazol vom Schmp. 93—94° dargestellt. Es krystallisierte nach der Destillation bei 14 mm aus Alkohol/Wasser in gelben Nadeln. Aus dem Phenylbenzamidrazon nach Voswinkel bereitet, erhielten wir ein identisches Triphenyltriazol. Die in der Literatur angegebenen Schmelzpunkte 104° [6a]), 103—104° [6b]), 104—105° [6c]) waren höher. Aus diesem Grund wurde die Substanz durch Analyse identifiziert.

$C_{20}H_{15}N_3$ (297,3) Ber. C 80,78 H 5,09 N 14,13
Gef. » 80,65 » 5,05 » 14,51

Aus dem analysenreinen Triphenyltriazol ließ sich ein Chlorhydrat vom Schmp. 154—156° gewinnen. Die Literatur gibt für diese Verbindung die Schmelzpunkte 169° [6a]), 174° [6c]) an.

Kupferverbindung von ω-Phenyl-benzamidrazon

100 mg Phenyl-benzamidrazon-chlorhydrat wurden in 5 ccm Wasser gelöst und tropfenweise mit 2n-NaOH versetzt, so lange bis nichts mehr ausfiel. In fester Form fällt das Amidrazon an; mit kaltem Wasser wird gewaschen und in Methanol gelöst. Hierzu gibt man etwas mehr als die berechnete Menge methanolischer Lösung von Kupferacetat. Die Komplexverbindung fiel nach Zugabe von wenig Wasser in Form von blauen Nadeln an Schmp. 108—110° (Zers.). Beim Versuch der Umkrystallisation trat Zersetzung ein.

$C_{26}H_{24}N_6Cu$ Ber. C 64,50 H 5,00
Gef. » 64,03 » 4,97

Kobaltverbindung von ω-Phenyl-benzamidrazon

Aus 100 mg Phenyl-benzamidrazon-chlorhydrat wurden unter den für den Kupferkomplex beschriebenen Bedingungen 50 mg der Kobaltverbindung vom Schmp. 204° erhalten. Diese Verbindung ist beständiger als die Kupferverbindung, sie ließ sich jedoch auch nicht durch Krystallisation reinigen.

$C_{26}H_{24}N_6Co$ (497,5) Ber. C 62,77 H 5,27
Gef. » 61,18 » 5,30

Hydrierung von Triphenyl-formazan mit Natriumamalgam

1,5 g Triphenyl-formazan wurden in 150 ccm heißem Alkohol aufgeschlämmt. Dazu gab man in 5-g-Portionen innerhalb 2 Stdn. 100 g 3proc. Natriumamalgam. Während dieser Zeit wurde durch Zugabe von Eisessig die Lösung schwach sauer gehalten. Ausgeschiedenes Natriumacetat brachte man durch Zusatz von Wasser in Lösung. Danach wurde mit Soda alkalisch gemacht, ausgeäthert und die ätherische Lösung mit Na_2SO_4 getrocknet. Das nach dem Vertreiben des Äthers verbliebene Lösungsmittel war von Krystallen durchsetzt. Wir strichen auf Ton und krystallisierten die zurückbleibende Substanz aus Methanol um. Nach zweimaliger Krystallisation konnten so 120 mg Benzaldehyd-phenylhydrazon erhalten werden. Schmp. 149—150°, Misch-Schmp. 149—150°.

Behandelte man 3 g TTC auf gleiche Weise mit 100 g 3proc. Natriumamalgam, so erhielt man 100 mg Phenylhydrazon des Benzaldehyds.

Katalytische Hydrierung von Methyl-diphenyl-tetrazolium-chlorid

3 g Methyl-diphenyl-tetrazolium-chlorid wurden in 150 ccm Äthylalkohol gelöst und mit Wasserstoff unter Anwendung von $Pd/BaSO_4$ (5proc.) hydriert. Nach der Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff war die Reaktion beendet. Vom Katalysator wurde filtriert und das Lösungsmittel abgedampft. Das Hydrochlorid des $N\beta,N\beta'$-diphenyl-acethydrazidins krystallisierte in farblosen Nadeln. Daraus ließ sich ein Pikrat vom Schmp. 115—117° gewinnen, das aus Alkohol/Wasser in Nadeln erhalten werden konnte.

$C_{14}H_{16}N_4 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (469,4) Ber. C 51,17 H 4,08 N 20,89
Gef. » 51,04 » 3,87 » 20,98

Gab man zur wäßrigen Lösung des Hydrochlorids Sodalösung, so fiel das Hydrazidin zunächst als hellbräunliches, festes Produkt aus, das sich aber nach kurzer Zeit tiefbraun verfärbte. Nahm man in Benzol auf, dann wurde beim Durchleiten von Luft die Lösung unter Bildung von Methyl-diphenylformazan kräftig rot.

Hydrierung von Methyl-diphenyl-formazan mit Natriumdithionit

5 g Methyl-diphenyl-formazan wurden in 150 ccm Äthanol heiß gelöst und mit 10 g Natriumdithionit in 40 ccm Wasser versetzt. Nach 5 Min. war die Lösung entfärbt. Man erhitzte noch 10 Min. weiter und filtrierte. Die Lösung wurde sodann stark eingeengt und mit wenig 2n-HCl versetzt. Das rückgebildete Formazan ließ sich ausäthern. Die gelbliche Lösung wurde mit Na_2CO_3-Lösung versetzt, das Hydrazidin in Äther aufgenommen und nach der Trocknung durch Einleiten von HCl-Gas das Hydrochlorid in Nadeln gefällt. Nach der Krystallisation aus Alkohol/Äther zeigte es den Schmp. 142°. Das aus diesem Hydrochlorid hergestellte *Pikrat* schmolz bei 114—115°. Die Mischprobe (Schmp. 115°) mit dem Pikrat des Hydrazidins aus dem katalytischen Hydrierungsansatz ergab Identität der beiden Verbindungen.

Zur Kenntnis aliphatischer Carbodiimide. V. Mitt.

Von *Erich Schmidt*, *Willi Striewsky* †, *Matthias Seefelder* und *Fritz Hitzler*

(Mitbearbeitet von *René Gottfried Jennen* und *Hans von Martius*)

(Aus dem chemischen Laboratorium der Bayerischen Akademie der Wissenschaften in München)

(Eingelaufen am 19. Dezember 1949)

Nach den Ergebnissen der Mitteilung IV[1]) trägt die Mehrzahl der beständigen aliphatischen Carbodiimide an der N=C=N-Gruppe den tertiären Butyl-Rest. Das tert. Butyl-senföl, welches für die Darstellung dieser Carbodiimide notwendig ist, bereiten wir durch Umlagerung des

[1]) A. 560, 222 (1948); in dieser Abhandlung ist auf S. 224 in Zeile 3 v. o. und in Zeile 11 v. u. jeweils zu streichen: (1 Mol).

tert. Butyl-rhodanids mittels Zinkchlorid als Katalysator[2]). Die vollständige und leichte Isomerisierung des tert. Butyl-rhodanids sowie der Homologen ist offenbar durch die Beweglichkeit des Rhodan-Restes am tertiär gebundenen Kohlenstoffatom[3]) sehr begünstigt.

Tert. Butyl-rhodanid wird im Gemisch mit tert. Butyl-senföl nach unseren Angaben einfacher als bisher[4]) durch Umsetzung von tert. Butylchlorid mit wäßrigen Lösungen[5]) von Ammonium-rhodanid in guter Ausbeute bereitet. Die mühelose Umwandlung des Rhodanid-Senföl-Gemisches in das einheitliche tert. Butyl-senföl macht diese Verbindung zu einem beachtlich leicht zugänglichen Senföl. Diese Darstellung des tert. Butyl-senföls ist nicht nur wohlfeiler als diejenige aus tert. Butylamin[6]), vielmehr ermöglicht sie, diese Base aus tert. Butyl-senföl mittels Hydrolyse vorteilhafter als nach anderen Verfahren[7]) zu erhalten.

Ehedem empfahlen wir, Senföle mit Aminen in Äther, Petroläther, Benzol oder Chloroform zu Thioharnstoffen zu vereinigen; nun berichten wir, daß auch die gebräuchlichen wäßrigen Lösungen von Ammoniak, Hydrazin, Methylamin, 1,2-Diamino-äthan zur Darstellung des N-[tert.-Butyl]-thioharnstoffs, 4-[tert.-Butyl]-thiosemicarbazids, N-Methyl-N′-[tert.-butyl]-thioharnstoffs, α,β-Bis-[ω-tert.-butyl-thioureido]-äthans sich bewähren.

Beschreibung der Versuche

Tert. Butyl-senföl

1. In einer gut schließenden Flasche von 1 l Inhalt werden 274 g (3,6 Mol) fein zerriebenes, im Exsiccator über Natriumhydroxyd getrocknetes, reines Ammoniumrhodanid und 51 g (0,375 Mol) wasserfreies Zinkchlorid[8]) mit 60 ccm (3,3 Mol) Wasser und 277,8 g (3 Mol) tert. Butylchlorid[9]) übergossen. Der anfangs rötliche, später gelbe Brei wird unter öfterem Schütteln bei Raumtemperatur 48 Stdn. aufbewahrt, alsdann 48 Stdn. auf der Maschine geschüttelt und hierauf mit 480 ccm Wasser verdünnt. Die Salze sind bis auf geringe Mengen

[2]) Die katalytisch bewirkte Umlagerung eines Rhodanids war bis jetzt nur vom Methyl-rhodanid bekannt, indes waren die beobachteten Mengen an Methyl-senföl sehr geringe. A. Smits und H. Vixeboxse, C. 1914 II, 820; J. Gillis, R. 39, 332, 335 (1920).

[3]) F. Hitzler, Z. Naturforschg. 3b, 237 (1948); vgl. Anm. 14.

[4]) M. S. Kharasch, E. M. May und F. R. Mayo, Am. Soc. 59, 1580 (1937).

[5]) Vgl. die Angaben von E. Schmidt, W. Striewsky und F. Hitzler zur Darstellung des [β-Brom-allyl]-senföls, A. 560, 228 (1948).

[6]) H. J. Backer, H. Mulder und W. Froentjes, R. 54, 59 (1935); W. Rudneff, B. 11, 988 (1878); 12, 1023 (1879).

[7]) Vgl. D. E. Pearson, J. F. Baxter und K. N. Carter, Am. Soc. 70, 2290 (1948).

[8]) Ohne Verwendung von Zinkchlorid wird die künftige Trennung der wäßrigen Schicht von dem erhaltenen Öl durch reichliche Mengen einer abgeschiedenen, gelben, kolloiden Substanz sehr erschwert. Vgl. H. L. Wheeler und H. F. Merriam, Am. Soc. 24, 441, 447 (1902); H. P. Kaufmann, Ar. 263, 705 (1925); vgl. Anm. 10 u. 13.

[9]) Zuvor an einer Widmer-Spirale über etwas wasserfreiem Kaliumcarbonat destilliert.

einer dunkelgefärbten, kolloiden Substanz alsbald gelöst, welche die befriedigende Trennung der beiden Schichten verhindert. Daher wird aus dem Scheidetrichter nur die klare, wäßrige Schicht abgelassen; das gleiche ist nach dem dreimaligen Waschen des Öls mit je 100 ccm Wasser jedesmal zu beachten. Hierauf wird das Öl im Scheidetrichter über 4 g zerkleinertem Natriumhydroxyd unter häufigem Schütteln aufbewahrt. Wenn das Alkali gelöst und die wäßrige Schicht getrennt ist, wird das Öl aus einem Schliffkolben von 750 ccm Inhalt in einen mit Eis gekühlten Scheidetrichter von 500 ccm Inhalt unter 30 mm, gegen Ende der Destillation unter 10 mm Druck von dem gelben Rückstand langsam abdestilliert. Das Öl wird von dem Wasser nunmehr mühelos getrennt, im Scheidetrichter mit 2 g Natriumhydroxyd getrocknet und nach 24 Stdn. über 4 g Natriumhydroxyd in eine mit Eis gekühlte Vorlage unter 30 mm, zuletzt unter 10 mm Druck langsam destilliert. Ausbeute 303 g (87,7% d. Th.)[10]. Das farblose, klare[11]) Destillat, bei —14° noch flüssig, ist ein neutral reagierendes Gemisch[12]) von etwa 78% tert. Butyl-rhodanid mit 22% tert. Butyl-senföl[13]), gibt, mit einer wäßrigen Lösung von Ferrichlorid behandelt, bei Raumtemperatur allmählich, beim Erwärmen sofort das rote, in Äther oder Amylalkohol lösliche Ferri-rhodanid[14]) und reagiert mit einer wäßrigen Lösung von Silbernitrat unter Abscheidung von Silber-rhodanid. Das Gemisch ist in 94proc. Ameisensäure löslich.

Aus einem Claisen-Kolben destillieren unter 10 mm einige Tropfen des Gemisches bis 32°, dessen größter Teil zwischen 32—37°, ein kleiner Rest bis 40° ohne Rückstand (Ölbad-Temp. etwa 55°).

Dieses Gemisch ist gemäß seiner Ausbeute sowie Zusammensetzung[10, 13]) am besten geeignet zur ergiebigen Darstellung des einheitlichen, bisher unbekannten tert. Butyl-rhodanids, Sdp. 39—40°/10 mm.

2. 303 g trockenes Gemisch werden in einem Schliffkolben von 750 ccm Inhalt nach Zugabe von 9,1 g wasserfreiem Zinkchlorid[15]) geschüttelt; das Salz

[10]) Die Ausbeuten sind kleiner als 87,7% d. Th., wenn ehedem kein Zinkchlorid oder weniger als 0,125 Mol dieses Salzes auf 1 Mol tert. Butylchlorid verwendet wurde, und sind um nur 3,3% vermehrt bei Wahl von 0,5, 0,75 oder 1 Mol Zinkchlorid; vgl. Anm. 13.

[11]) Wenn das Öl trübe ist, wird es nach erneutem Trocknen mit 2 g Natriumhydroxyd von diesem abdestilliert.

[12]) Das Gemisch siedet unter gew. Druck nicht unzersetzt; das Destillat enthält Rhodanwasserstoff und reagiert sauer.

[13]) Die fast gleiche Zusammensetzung besitzen diejenigen Gemische, für deren Darstellung kein Zinkchlorid oder weniger als 0,125 Mol dieses Salzes diente. Rhodanid-Senföl-Gemische, welche mittels 0,5 (0,75), [1] Mol Zinkchlorid bereitet wurden, enthalten nur 65 (35), [15,5] % Rhodanid, demnach um so weniger Rhodanid, je größer die jeweils gewählte Menge des Zinkchlorids war; nach diesen Befunden wird tert. Butyl-rhodanid auch durch große Mengen von Zinkchlorid in Anwesenheit von Wasser nicht vollständig umgelagert.

[14]) Vgl. das gleichartige Verhalten des 3,5-Dibrom-2-oxy-benzyl-rhodanids und des 3,6-Dibrom-4-oxy-2,5-dimethyl-benzyl-rhodanids; O. Stephani, B. 34, 4283 (1901); K. v. Auwers und C. Schumann, B. 34, 4276 (1901).

[15]) Wir bevorzugen Zinkchlorid vor anderen, ebenfalls sehr wirksamen umlagernden Katalysatoren, wie conc. Schwefelsäure, Phosphorpentoxyd, wasserfreiem Ferrichlorid, Aluminiumchlorid, Antimonpentachlorid, weil bei Verwendung dieser Verbindungen das abdestillierte Senföl Rhodanwasserstoff enthält. Versuche, tert. Butyl-rhodanid durch 15stdg. Erhitzen im Einschlußrohr auf 180°, durch 200stdg. Erwärmen im siedenden Wasserbad oder in Lösung von siedendem Schwefelkohlenstoff, techn. Isooctan (Sdp. 96—99°) oder Dioxan umzulagern, bewährten sich nicht. 50stdg. Bestrahlen des unverdünnten Gemisches mit ultraviolettem Licht war ohne besonderes Ergebnis.

Bemerkenswert ist die Umlagerung des tert. Butyl-rhodanids mittels Ameisensäure[20]).

ist in dem Öl alsbald gelöst. Hierauf beobachtet man Erwärmung des Reaktionsgemisches und einen Belag an der Wand des Gefäßes. Nach 96 Stdn. wird das tert. Butyl-senföl von dem gelben Rückstand in eine mit Eis gekühlte Vorlage unter 30 mm, gegen Ende der Destillation unter 10 mm Druck langsam abdestilliert und als farblose, klare, neutral reagierende, kristallisierende Verbindung erhalten. Ausbeute 294 g (98% d. Th.).

Das Senföl destilliert aus einem Claisen-Kolben bei 30,5—32°/10 mm restlos, analysenrein, schmilzt bei 10,5—11,5°[16]), ist mit 94proc. Ameisensäure nicht mischbar und ist lagerbeständig; mittels Ferrichlorid[17]) oder Silbernitrat ist kein tert. Butyl-rhodanid nachweisbar.

C_5H_9NS Ber. C 52,13 H 7,88
Gef. » 52,30 » 7,91

Die einheitliche Zusammensetzung des Senföls ist durch dessen quantitative Bestimmung als N-(tert.-Butyl)- N'-cyclohexyl-thioharnstoff bewiesen; denn der Unterschied zwischen gef. Menge Senföl und angew. Substanz beträgt — 0,3 bis + 0,06%:

Angew. Sbst.[18])	Gef. $C_{11}H_{22}N_2S$	Gef. C_5H_9NS	Unterschied in %
5,000 g	9,300 g	4,997 g	— 0,05
5,000 g	9,310 g	5,003 g	+ 0,06
5,000 g	9,290 g	4,992 g	— 0,16
5,000 g	9,300 g	4,997 g	— 0,05
5,000 g	9,280 g	4,987 g	— 0,26
5,000 g	9,310 g	5,003 g	+ 0,06

In einem Wägeglas wird die Lösung von 5,00 g tert. Butyl-senföl in 40 ccm getrocknetem Petroläther (Sdp. 30—50°) mit Eis gekühlt; nach Zugabe von 5,2 ccm (= 4,5 g) über Kalium destilliertem Cyclohexylamin wird das verschlossene Wägeglas unter Eiskühlung 2 Stdn. aufbewahrt. Nach etwa 24 Stdn. wird der gekühlte Thioharnstoff in einem gewogenen Glasfilter-Tiegel abgesaugt, verbliebene Reste des Thioharnstoffs werden in den Tiegel mittels Wasser gespült; der abfiltrierte Thioharnstoff wird nach dem Waschen mit 100 ccm Wasser i. V. über NaOH getrocknet. Das Gewicht des Thioharnstoffs ist nach 48stdg. Trocknen gewöhnlich unverändert.

Tert. Butylamin[7])

115,2 g (1 Mol) tert. Butyl-senföl werden nach Zugabe von 57,5 g (1,17 Mol) 94proc. Ameisensäure[19]) auf dem lebhaft siedenden Wasserbade in einem Kolben

[16]) Der gleiche Schmp. wird auch nach erneuter Behandlung des Senföls mit Zinkchlorid beobachtet.

Nach der Angabe von W. Rudneff, B. 11, 988 (1878), 12, 1023 (1879) schmilzt tert. Butyl-senföl nach der Destillation unter gew. Druck bei 10,5°.

[17]) Die rotbraune Färbung, welche beim Erwärmen von wäßriger Ferrichlorid-Lösung mit dem Senföl beobachtet wird, ist in Äther oder Amylalkohol unlöslich.

[18]) Von jeweils verschiedenen Präparaten.

[19]) W. Gluud, Soc. 103, 941 (1913). Die Hydrolyse des tert. Butyl-senföls mittels Chlorwasserstoffsäure bewährt sich nicht; denn 115,2 g Senföl werden von 400 ccm siedender rauchender Chlorwasserstoffsäure nach 120 Stdn. in 50,4 g (46%) tert. Butylamin-hydrochlorid und 28,6 g (53,5%) Ammoniumchlorid gespalten. Bemerkenswert ist, daß tert. Butyl-senföl durch Behandlung mit heißer wäßriger Natronlauge in N.N'-Di-[tert.-butyl]-thioharnstoff verwandelt wird; vgl. C. Rundqvist Ar. 236, 472 (1898); J. Gadamer, Ar. 237, 99, 103 (1899).

von 750 ccm Inhalt, mit eingeschliffenem Kühlrohr erwärmt. Das Senföl als obere Schicht verschwindet allmählich mit dessen zunehmender Spaltung, welche nach 80—120 Stdn. beendet ist; alsdann beobachtet man am unteren Ende des Kühlers einen fast farblosen kristallisierten Belag. Wenn das entweichende Gas eine Lösung von Bleiacetat während ½ Stde. nicht schwärzt, wird der erkaltete Inhalt des Kolbens nach Zugabe von 20 ccm Wasser und 150 g grob gepulvertem Kaliumhydroxyd im Ölbad erhitzt, dessen Temperatur 80° beträgt und gegen Ende der Destillation auf etwa 150° gesteigert wird. Der Kolben trägt einen eingeschliffenen Destillations-Aufsatz; dessen abwärts gebogenes Abflußrohr führt durch den Hals eines zweiten Destillations-Kolbens von 50 bis 100 ccm Inhalt und reicht bis nahe auf den Boden der Kugel. Diese ist mit 4—6 g gepulvertem Kaliumhydroxyd beschickt und wird in einem Bad auf 60—70° erhitzt. Das Abflußrohr dieses Destillationskolbens trägt einen nicht zu kurzen Kühlmantel, welchen eisgekühltes Wasser durchfließt. Das destillierende tert. Butylamin tropft durch einen gebogenen Vorstoß in eine mit Kältemischung gekühlte Vorlage, ist rein und erweist sich nach Zugabe von Kalium als wasserfrei. Ausbeute 58 g (79,3% d. Th.[20]). Sdp. 43°.

Acetat. Das Salz kristallisiert in zierlichen Nadeln beim Vermischen der Lösungen von tert. Butylamin und von Eisessig in getrocknetem Aceton. Nachdem etwas mehr Säure zugegeben wurde, als zur Salzbildung notwendig ist, wird das Acetat abgesaugt, mehrmals mit getrocknetem Aceton gewaschen und i. V. über NaOH getrocknet. Schmp. 116—147,5° nach vorherigem Sintern.

$C_6H_{15}O_2N$ Ber. C 54,10 H 11,35
Gef. » 53,99 » 11,39

N-[tert.-Butyl]-thioharnstoff

In einer gut verschlossenen Bierflasche werden 46 g (0,4 Mol) tert. Butylsenföl mit 120 ccm 20proc. wäßrigem Ammoniak (1,4 Mol) 30 Stdn. im siedenden Wasserbade erhitzt. Der erkaltete, schön kristallisierte Thioharnstoff wird abgesaugt, nach dem Trocknen i. V. über NaOH zerrieben und erneut getrocknet. Ausbeute 50 g (94,6% d. Th.). 84 g der Verbindung werden zur Reinigung im Soxhlet mit 300 ccm Methanol behandelt; nach beendetem Lösen vermehrt die Zugabe von 300 ccm Wasser die Menge des bereits auskristallisierten Thioharnstoffs und man erhält 82,7 g (98,5%). Schmp. 169—171° u. Zers. Die Substanz zur Analyse wurde noch zweimal aus siedendem Wasser umkristallisiert; Schmp. 171—172° u. Zers.[21]).

$C_5H_{12}N_2S$ Ber. C 45,42 H 9,15
Gef. » 45,40 » 8,87

In siedendem Wasser oder Methylenchlorid ist der Thioharnstoff schwer löslich; 1 g wird von 10 (26) ccm siedendem Methanol (Aceton) gelöst.

[20]) Die Ausbeute an tert. Butylamin ist etwas geringer, wenn die Lösung von 115,2 g Rhodanid-Senföl-Gemisch in 57,5 g 94proc. Ameisensäure, wie zuvor angegeben, behandelt wurde. Das Rhodanid wird allmählich umgelagert; das entstandene Senföl beginnt als obere Schicht nach mehreren Stdn. sich abzuscheiden und mit zunehmender Spaltung sich zu lösen, welche nach etwa 120 Stdn. beendet ist.

[21]) Nach Angabe von W. Rudneff, B. 12, 1023 (1879), M. S. Kharasch, E. M. May und F. R. Mayo, Am. Soc. 59, 1580 (1937) schmilzt N-[tert.-Butyl]-thioharnstoff bei 165° (168°) u. Zers. Diese Verbindung wurde indes auf andere Weise als die unserige erhalten.

4-[tert.-Butyl]-thiosemicarbazid

6,1 g einer 63proc. wäßrigen Lösung von Hydrazin (0,12 Mol) werden zu der mit Wasser gekühlten Lösung von 11,5 g (0,1 Mol) tert. Butyl-senföl in 50 ccm Methanol gegeben. Das Reaktionsgemisch ist nach etwa 5 Min. erstarrt, wird nach 2 Stdn. mit 250 ccm Wasser verdünnt und nach 12 Stdn. mit Eis gekühlt. Das abgesaugte Thiosemicarbazid wird i. V. über NaOH getrocknet. Ausbeute 13,3 g (90,3% d. Th.). Schmp. 135—136° u. Zers. Die Substanz zur Analyse, aus siedendem Wasser umkristallisiert, schmilzt auch nach mehrmaligem Umlösen aus Wasser bei 137,5° u. Zers.

$C_5H_{13}N_3S$ Ber. C 40,78 H 8,90
Gef. » 40,73 » 8,82

1 g Thiosemicarbazid ist in 20 ccm siedendem Wasser, in jeweils 2 ccm siedendem Methanol oder Methylenchlorid löslich. Die Verbindung wird aus ihrer Lösung in verd. Chlorwasserstoffsäure durch wäßriges Ammoniak gefällt.

N-Methyl-N'-[tert.-butyl]-thioharnstoff[22])

In einer Flasche von 250 ccm Inhalt werden 19,75 g einer 22proc. wäßrigen Lösung von Methylamin (0,14 Mol) nach Zugabe der Lösung von 11,5 g (0,1 Mol) tert. Butyl-senföl in 35 ccm Methylenchlorid 2 Stdn. aufbewahrt, alsdann 2 Stdn. auf der Maschine geschüttelt. Die getrennte wäßrige Schicht wird mit 10 ccm Methylenchlorid ausgeschüttelt. Das Methylenchlorid der vereinigten Lösungen von Thioharnstoff wird auf dem Wasserbade nicht vollständig abdestilliert. Der Rückstand, in eine Porzellanschale gegossen und i. V. über NaOH vom Lösungsmittel befreit, ist alsbald erstarrt, wird unter 30 ccm Wasser zerrieben, abgesaugt und i. V. über NaOH getrocknet. Ausbeute 13,6 g (93,3% d. Th.). Schmp. 110 bis 111°.

α,β-Bis-[ω-tert.-butyl-thioureido]-äthan

7,87 g einer 76,4proc. wäßrigen Lösung von 1,2-Diaminoäthan (0,1 Mol) werden zu der mit Wasser gekühlten Lösung von 23 g (0,2 Mol) tert. Butylsenföl in 50 ccm Methanol gegeben. Das Reaktionsgemisch ist nach 9 Stdn. erstarrt, wird alsdann mit 200 ccm Wasser verdünnt und mit Eis gekühlt. Der abgesaugte Thioharnstoff wird i. V. über NaOH getrocknet. Ausbeute 26 g (89,6% d. Th.). Schmp. 146—148°. Die Substanz (10 g) zur Analyse wurde aus siedendem Methanol (30 ccm) nach Zugabe von tert. Butyl-senföl[23]) (0,5 g) umkristallisiert, mit Petroläther (Sdp. 30—50°) gewaschen und i. V. über NaOH getrocknet. Schmp. 153,5° u. Zers.

$C_{12}H_{26}N_4S_2$ Ber. C 49,61 H 9,02
Gef. » 49,84 » 8,97

Die Verbindung ist in Wasser, 50proc. wäßrigem Methanol oder Äther schwer löslich.

[22]) Diese Darstellung des Thioharnstoffs ist einfacher als die früher beschriebene; A. 560, 225 (1948).

[23]) Wenn tert. Butyl-senföl nicht verwendet wird, ist der niedrige Schmp. des auskristallisierten Thioharnstoffs ein Hinweis auf dessen geringen Zerfall im siedenden Methanol; vgl. das gleichartige Verhalten des N-[tert.-butyl]-N'-cyclohexyl- sowie des N.N'-Di-[tert.-butyl]-thioharnstoffs; E. Schmidt, W. Striewsky und F. Hitzler, A. 560, 226, 227 (1948).

Selenenylthiolate

Von *Heinrich Rheinboldt* und *Ernesto Giesbrecht*

(Aus dem Chemischen Institut der Philosophischen Fakultät der Universität São Paulo, Brasilien)

(Eingelaufen am 21. Dezember 1949)

(Mit 2 Figuren im Text)

Zwischen die organischen Disulfide und Diselenide schiebt sich eine Klasse von Verbindungen gemischter Funktion, R·S·Se·R′, ein. Diese „Sulfidselenide" können formal als Ester hypothetischer Selenosulfensäuren, R·S·SeH, bzw. Thioselenensäuren, R·Se·SH, aufgefaßt werden. Für eine unzweideutige Nomenklatur empfiehlt sich jedoch eine andere Ableitung, die auch dem Charakter der Verbindungen besser gerecht wird. Ebenso wie man organische Disulfide[1]) und Diselenide[2]) nach ihrem Verhalten bei der alkalischen Hydrolyse als Thiolate oder Selenolate von Sulfensäuren oder Selenensäuren zu betrachten berechtigt ist, so ist es zweckmäßig, die gemischten Verbindungen als Thiolate von Selenensäuren aufzufassen und sie als „Selenenylthiolate" zu benennen.

Für die Darstellung der Verbindungen ergeben sich zwei verschiedene Wege. Entweder geht man von Selenenylhaliden (vorzugsweise den Bromiden) aus, die man mit Mercaptanen oder Thiophenolen reagieren läßt, oder man setzt umgekehrt Sulfenylhalide mit Selenomercaptanen oder Selenophenolen um. Die Verbindungen bilden sich nach beiden Verfahren außerordentlich leicht und in meist nahezu quantitativer Ausbeute. Da jedoch die Mercaptane leichter zugänglich und angenehmer zu handhaben sind als die entsprechenden Selenverbindungen, wird man für präparative Zwecke der ersteren Methode den Vorzug geben. Die Umsetzungen können in inerten Lösungsmitteln (Äther, Chloroform, Benzol, Toluol u. a.) vorgenommen werden; dabei kann man sich die bei der Schwerlöslichkeit vieler Sulfenyl- und Selenenylhalide erforderlichen großen Lösungsmittelmengen ersparen und diese in Suspension zur Reaktion bringen. In zahlreichen Fällen genügt es, die Komponenten innig miteinander zu verreiben.

Nach den Erfahrungen von Lecher[3]) bei dem Umsatz von *o*-Nitrobenzolsulfenylchlorid mit Natriumphenolat in Alkohol, wird man auf

[1]) S. Smiles und J. Stewart, Chem. Soc. **119**, 1792 (1921). A. Schöberl, A. **507**, 111 (1933), **522**, 97 (1936). B. **70**, 1186 (1937). Vgl. auch R. Schiller und R. Otto, B. **9**, 1637 (1876); E. Fromm, B. **41**, 2266, 3403 (1908).

[2]) O. Behaghel und H. Seibert, B. **65**, 813 (1932).

[3]) B. **53**, 591 (1920). Vgl. auch S. Smiles und D. T. Gibson, Chem. Soc. **125**, 176 (1924).

die Verwendung alkoholischer Alkalimercaptid-Lösungen (namentlich bei der Oxydationsempfindlichkeit der Alkali-selenomercaptide) verzichten, jedoch reagieren die Alkalimercaptide glatt in benzolischer Suspension (Vers. 8b), ebenso wie Silber- (Vers. 8c), Quecksilber- (Vers. 11c) und Bleimercaptide, letztere u. U. in Benzol gelöst (Vers. 6, 9b). Auch die Magnesiumverbindungen, RSMgX (Vers. 4) oder RSeMgX Vers. 1b), setzen sich in ätherischer Lösung mit Selenenyl- oder Sulfenylhaliden um. Wie die Halide reagieren auch die entsprechenden Selenenylthiocyanate[4]), Sulfenylthiocyanate (Vers. 3c) und -selenocyanate (Vers. 3d).

Nach diesen verschiedenen Methoden, für die im experimentellen Teil Beispiele gegeben werden, lassen sich sowohl symmetrische wie unsymmetrische Selenenylthiolate erhalten. Die symmetrischen Verbindungen, R·Se·S·R, bilden ununterbrochene Mischkrystallreihen sowohl mit den entsprechenden Disulfiden wie den Diseleniden; sie zeigen in dieser Beziehung dasselbe Verhalten wie letztere untereinander (Fig. 1). Auch unsymmetrische Selenenylthiolate, R·Se·S·R′,

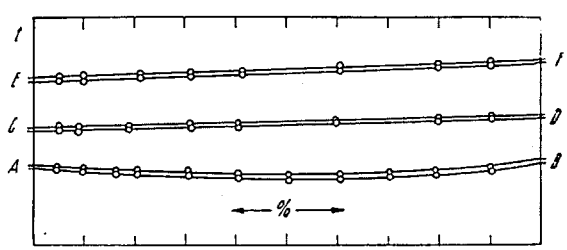


Fig. 1. Binäre Systeme:
Diphenyldisulfid (A) + Diphenyldiselenid (B)
Benzolselenenylthiophenolat (C) + Diphenyldisulfid (D)
Benzolselenenylthiophenolat (E) + Diphenyldiselenid (F)

geben mit den entsprechenden gemischten Disulfiden[5]), R·S·S·R′, fortlaufende Mischkrystallreihen (Fig. 2). Unter den zahllosen darstellbaren unsymmetrischen Verbindungen[6]), für welche eine Anzahl ausgewählter, möglichst variierter Beispiele gegeben wird, finden sich Verbindungspaare, die im Sinne der Formeln R·Se·S·R′ und R′·Se·S·R isomer sind; diese Isomeren bilden miteinander Mischkrystalle in allen Verhältnissen (Fig. 2).

[4]) H. Rheinboldt und Madeleine Perrier, Bull. Soc. chim. (im Druck).

[5]) Gemischte Diselenide sind noch unbekannt. Über ihre Darstellung und Eigenschaften werden wir demnächst an anderem Orte berichten.

[6]) Zu diesen gehört wahrscheinlich auch eine von G. T. Morgan und Mitarb. (Chem. Soc. 121, 2453 (1922).)

Die Selenenylthiolate besitzen scharfe Schmelzpunkte und lassen sich weit über ihren Schmelzpunkt erhitzen, ohne Zersetzung zu erleiden. Auch bleiben sie bei mehrstündigem Erhitzen in siedendem Alkohol oder Toluol vollkommen unverändert. Die Verbindungen zeigen sowohl im geschmolzenen Zustand wie in Lösung ausgesprochene Thermochromieerscheinungen. Sie sind alle gelb gefärbt, vom hellsten gelbstichig bis zum ausgesprochenen orangegelb; die Farben sind etwas kräftiger als die der entsprechenden Disulfide.

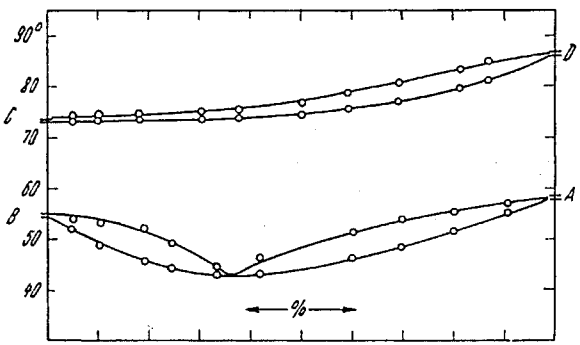


Fig. 2. Binäre Systeme:
Benzolselenenyl-*o*-nitrothiophenolat (A) + *o*-Nitrobenzolselenenyl-thiophenolat (B)
o-Nitro-*p'*-methyldiphenyldisulfid (C) + *o*-Nitrobenzolselenenyl-*p*-thiocresolat (D)

Durch Alkalihydroxyde werden die Selenenylthiolate in alkoholisch-wäßriger Lösung mehr oder weniger leicht in Diselenid, Seleninsäure und Mercaptan gespalten. Da hierbei zunächst die charakteristischen Farben der Alkaliselenenate auftreten, ist anzunehmen, daß die alkalische Hydrolyse der Verbindungen nach folgendem Schema erfolgt:

$$3\ \mathrm{Ar{\cdot}Se{\cdot}S{\cdot}Ar'} + 3\ \mathrm{HOH} \rightarrow 3\ \mathrm{Ar{\cdot}SeOH} + 3\ \mathrm{Ar'SH}$$
$$3\ \mathrm{Ar{\cdot}SeOH} \rightarrow \mathrm{Ar{\cdot}Se{\cdot}Se{\cdot}Ar} + \mathrm{Ar{\cdot}SeO_2H} + \mathrm{H_2O}$$
$$3\ \mathrm{Ar{\cdot}Se{\cdot}S{\cdot}Ar'} + 2\ \mathrm{HOH} \rightarrow \mathrm{Ar{\cdot}Se{\cdot}Se{\cdot}Ar} + \mathrm{Ar{\cdot}SeO_2H} + 3\ \mathrm{Ar'SH}.$$

Die Mengen der isolierten Hydrolysenprodukte entsprechen diesem Reaktionsverlauf (Vers. 8d), der die vorgeschlagene Bezeichnung der Verbindungen als Selenenylthiolate rechtfertigt. Die hydrolytische Bildung von Mercaptanen erklärt auch die Tatsache, daß die gelösten Verbindungen mit einer Natriumazid-Jodlösung (Feiglsches Reagenz)[7]) vom p_H-Wert 7,5—7,9 unter mehr oder weniger lebhafter Stickstoffentwicklung reagieren, während sie sich einem auf den p_H-Wert 4,3

[7]) F. Feigl, Mikrochemie, 15 (N. F. 9), 1 (1934).

gepufferten Reagenz gegenüber vollkommen indifferent verhalten; die krystallisierten Verbindungen wirken auf das Reagenz überhaupt nicht ein.

Brom spaltet die in Chloroform gelösten Selenenylthiolate in Selenenyl- und Sulfenylbromid:

$$Ar \cdot Se \cdot S \cdot Ar' + Br_2 \rightarrow Ar \cdot SeBr + BrS \cdot Ar'.$$

Falls das Selenenylbromid befähigt ist, Brom zu einem beständigen Arylselentribromid zu addieren, so entsteht letzteres in jedem Falle, auch bei ungenügender Brommenge:

$$Ar \cdot Se \cdot S \cdot Ar' + 2\,Br_2 \rightarrow Ar \cdot SeBr_3 + BrS \cdot Ar'.$$

Isolierbare Additionsprodukte von Quecksilberchlorid wurden nicht erhalten. Kocht man die Verbindungen jedoch längere Zeit mit alkoholischer Quecksilberchloridlösung, so werden sie unter Bildung von Diselenid und Disulfid gespalten.

Bei der Oxydation der Selenenylthiolate bilden sich, je nach den Oxydationsbedingungen, verschiedene Produkte; zweifellos werden diese auch bei den verschiedenen Verbindungen nicht durchgängig gleich, sondern durch deren spezielle Konstitution bedingt sein. Bei den bisher unternommenen Versuchen wurden jedoch keine Oxydationsprodukte erhalten, bei denen die Selen-Schwefelbindung erhalten blieb. Bei energischer Oxydation von *o*-Nitrobenzol-selenenylthiophenolat mit Perhydrol in heißem Eisessig bildeten sich in nahezu theoretischen Mengen Seleninsäure und Sulfonsäure. Bei milderer Oxydation mit Perhydrol in Aceton wurde neben Sulfinsäure und Diselenid ein Produkt der Zusammensetzung $ArSe_2O_2Ar$ erhalten, dem nach seinen Eigenschaften die den sogenannten Disulfoxyden (Thiolsulfonsäureester) entsprechende Konstitution eines Selenolselenonsäureesters, $Ar \cdot SeO_2 \cdot Se \cdot Ar$, zukommen dürfte. Im Gegensatz zu den altbekannten Disulfoxyden, die von Zincke[8]) auch unter den Hydrolysenprodukten der Sulfensäurechloride aufgefunden wurden, sind die entsprechenden Selenverbindungen bei der Hydrolyse von Selenenylhaliden nicht beobachtet worden und auch auf anderen Wegen bisher offenbar nicht zugänglich gewesen.[9])

Versuche

Von den bei den Schmelzpunkten oder Schmelzintervallen angegebenen zwei Temperaturwerten bezieht sich ersterer auf den „Auftaupunkt"; als rein zu betrachtende Substanzen tauen und schmelzen innerhalb eines Grades[10]).

[8]) Th. Zincke u. Mitarb., A. 391, 58 (1912), 400, 2 (1913), 406, 105 (1914), 416, 87 (1918).

[9]) Mit der eingehenderen Untersuchung dieser Verbindungen werden wir uns weiterhin beschäftigen.

[10]) H. Rheinboldt, B. 74, 756 (1941).

Die Zustandsdiagramme fest-flüssig wurden mittels der „Auftau-Schmelzmethode" bestimmt[11]). Der Typ der Diagramme wurde mittels der Koflerschen Kontaktmethode kontrolliert[12]).

Die Selenbestimmungen wurden nach dem Verfahren von Fredga[13]) ausgeführt.

Symmetrische Verbindungen

1. Benzolselenenyl-thiophenolat, $C_6H_5 \cdot Se \cdot S \cdot C_6H_5$

a) Aus Benzolselenenylbromid und Thiophenol. Wenn man 7,1 g Benzolselenenylbromid[14]) mit 3,3 g Thiophenol in einem kleinen Achatmörser innig verreibt, bildet sich unter sehr lebhafter Bromwasserstoffentwicklung eine rote Flüssigkeit, die binnen kurzem vollkommen erstarrt. Das Reaktionsprodukt wird mehrmals mit 5proc. Sodalösung verrieben, mit Wasser ausgewaschen, bis dieses keine Bromreaktion mehr zeigt, und im Vakuumexsikkator neben Kaliumhydroxyd getrocknet. Ausbeute 7,2 g oder 90,2% d. Th.; Schmelzintervall 50 bis 52°. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Methanol bildet die Substanz hellgelbe Nädelchen, die bei 57,3—58° scharf schmelzen. Wird die gelbe Schmelze auf höhere Temperatur erhitzt, so färbt sie sich mit steigender Temperatur über orange schließlich tiefrot. Nach Erhitzen auf 200° während 3 Min. kehrt bei langsamem Abkühlen die Farbe allmählich zu der ursprünglichen zurück und das erstarrte Produkt zeigt den unveränderten Schmp. der ursprünglichen Substanz.

$C_{12}H_{10}SSe$ (265,22) Ber. Se 29,77 S 12,09 M 265
Gef. » 29,49 » 11,88 » 267, 270, 268

Die Verbindung ist unlöslich in Wasser, wenig löslich in kaltem, aber gut in heißem Methanol, löslich in kaltem Äthanol, Äther, Aceton, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Petroläther, Eisessig, Essigester, Benzol. Wird die hellgelbe 5proc. Lösung in Xylol langsam bis zum Sieden erhitzt, so wird die Farbe zunehmend tiefer und schließlich ausgesprochen orange, kehrt jedoch beim Abkühlen zu der ursprünglichen zurück. Durch 3stündiges Erhitzen in siedendem Xylol wird die Substanz nicht verändert und zeigt nach der Wiedergewinnung den ursprünglichen Schmelzpunkt. Gibt in alkoholischer oder ätherischer Lösung keine Additionsverbindung mit Quecksilberchlorid. Entwickelt, in Dioxan gelöst, mit einer Jod-Natriumazidlösung lebhaft Stickstoff und löst sich in 10proc. methylalkoholischer Kalilauge ohne Farbänderung.

b) Aus Benzolsulfenylchlorid und Phenylselenomagnesiumbromid. Zu einer mit Eiswasser gekühlten ätherischen Lösung von Phenylselenomagnesiumbromid, bereitet aus 0,96 g Magnesium, 6,25 g Brombenzol und 3,2 g grauem Selen in 50 ccm Äther, wurde unter Rühren eine Lösung von 5,8 g frisch dargestelltem Benzolsulfenylchlorid[15]) (Sdp. 78—80°/10 mm) in 25 ccm Äther tropfenweise zugegeben. Jeder Tropfen der in die Grignardlösung einfallenden tiefroten Benzolsulfenylchloridlösung wurde sofort entfärbt und erst

[11]) H. Rheinboldt u. Mitarb., Journ. prakt. Chem. [2] 111, 242 (1925), 112, 187, 199 (1926), 113, 348 (1926).

[12]) A. Kofler, Z. physik. Chem. A. 187, 363 (1940).

[13]) Journ. prakt. Chem. [2] 121, 57 (1929).

[14]) O. K. Edwards, W. R. Gaythwaite, J. Kenyon und H. Phillips, Chem. Soc. 1928, 2298. O. Behaghel und H. Seibert, B. 65, 815 (1932). Dargestellt mit 82% der theoret. Ausbeute durch Bromieren des Diselenids in CCl_4; Schmp. 61—62°, aus CCl_4.

[15]) H. Lecher und F. Holschneider, B. 57, 757 (1924).

bei Zugabe der letzten Anteile färbte sich die Lösung rötlich. Darauf wurde ½ Std. zum mäßigen Sieden erhitzt, nach dem Abkühlen auf zerkleinertes Eis gegossen, mit 8 ccm conc. Salzsäure angesäuert, die Ätherschicht abgetrennt und die wässerige Phase ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit Wasser gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Das nach Abdampfen des Äthers hinterbliebene dunkelgelbe Öl erstarrte im Kühlschrank vollkommen zu einer gelben krystallinen Masse: 8,80 g (82,7% d. Th.) vom Schmelzintervall 46—50°. Nach Umkristallisieren aus Methanol gelbe Nädelchen vom Schmp. 57—58°, die sich durch Mischschmelzpunktsprobe mit der nach a) dargestellten Substanz als identisch erwiesen.

c) Spaltung durch Brom. Gibt man zu einer mit Eiswasser gekühlten Lösung von 2,65 g des Benzolselenenyl-thiophenolats in 45 ccm Chloroform unter Umschütteln tropfenweise 3,2 g Brom hinzu, so bildet sich sofort ein braunroter Niederschlag. Nach 2stündigem Stehen bei Raumtemperatur wurde dieser abgetrennt und das Filtrat i. V. auf das halbe Volumen eingeengt, wobei ein weiterer Anteil ausfiel. Die Gesamtmenge des braunroten krystallinen Körpers, der bei 98—100° schmolz, betrug 3,85 g. Nach Umkrystallisieren aus Chloroform wurden große starkglänzende tiefrote Nadeln erhalten, die, entsprechend dem Schmp. von Phenylselentribromid[16]), bei 105—106° schmolzen. Ausbeute 97,4% d. Th. Das i. V. vollkommen von Chloroform befreite Filtrat hinterließ ein dickes braunrotes, nicht krystallisierbares Öl (1,85 g), das, da keine Aussicht bestand, daraus das äußerst zersetzliche Benzolsulfenylbromid[17]) als solches zu isolieren, mit 5 ccm Äthylalkohol versetzt wurde, wobei sich sofort farblose Nadeln bildeten, die durch Schmp. (60—61°, aus Methanol) und Mischschmp. als Phenyldisulfid identifiziert wurden. Ausbeute 1,0 g entsprechend 91,7% d. Th. Auch bei Anwendung von nur 0,01 Mol Brom oder weniger wird stets Phenylselentribromid gebildet neben einem untrennbaren Gemenge von unveränderter Substanz und Benzolsulfenylbromid.

d) Binäre Systeme mit Diphenyldisulfid und -diselenid. Benzolselenenyl-thiophenolat bildet mit Diphenyldisulfid und Diphenyldiselenid ununterbrochene Mischkrystallreihen des Typs I der Bakhuis-Roozeboomschen Klassifikation. Das Disulfid und Diselenid bilden eine Mischkrystallreihe vom Typ III, deren Minimum sich bei etwa 50% und 58—59° befindet.

Binäres System: Benzolselenenylthiophenolat + Diphenyldisulfid

% Disulfid:	0,0	4,9	9,1	19,0	30,8	40,5	59,6	80,0	90,4	100,0
Auftaup:	57,3	57,5	57,5	57,7	58,1	58,4	58,9	59,3	59,7	60,0
Schmelzp:	58,1	58,2	58,3	58,5	59,9	59,1	59,8	60,2	60,5	60,8

Binäres System: Benzolselenenylthiophenolat + Diphenyldiselenid

% Diselenid:	0,0	5,2	9,8	20,8	30,8	41,4	60,4	79,9	89,8	100,0
Auftaup.:	57,3	57,5	57,8	58,0	58,4	58,8	59,5	60,1	60,6	61,0
Schmelzp.:	58,1	58,4	58,6	58,8	59,1	59,6	60,4	61,0	61,5	61,7

Binäres System: Diphenyldisulfid + Diphenyldiselenid

% Diselenid:	0,0	4,8	9,4	16,2	20,4	30,7	40,4	50,2	60,6	70,1	79,3	90,0	100,0
Auftaup.:	59,9	59,7	59,4	59,0	58,8	58,5	58,2	58,1	58,2	58,7	58,9	59,6	61,0
Schmelzp.:	60,8	60,5	60,1	59,9	59,7	59,4	59,2	59,0	59,3	59,4	59,6	60,5	61,7

[16]) O. Behaghel und H. Seibert, B. 65, 816 (1932). D. G. Foster, Am. Soc. 55, 827 (1933).

[17]) H. Lecher, B. 58, 409 (1925).

2. o-Nitrobenzolselenenyl-o-nitrothiophenolat

Beim innigen Verreiben von 5,6 g *o*-Nitrobenzolselenenylbromid (Schmp. 64—65°)[18] mit 3,1 g *o*-Nitrothiophenol (Schmp. 58—59°) setzt erst nach mehreren Minuten eine Reaktion unter Entweichen von Bromwasserstoff ein, das Gemenge färbt sich rotbraun und erweicht, ohne sich jedoch ganz zu verflüssigen. Nach 1 Std. wurde das Reaktionsprodukt mit 5proc. Sodalösung und Wasser gewaschen und darauf i. V. neben Kaliumhydroxyd getrocknet: Braunes Pulver (7,0 g = 99%) vom Schmelzintervall 190—192°. Aus Essigester umkrystallisiert, glänzende grünlichgelbe, stäbchenförmige Krystalle vom Schmp. 197,3—198,2°.

$C_{12}H_8O_4N_2SSe$ (355,22) Ber. Se 22,23 N 7,89
Gef. » 22,22, 22,26 » 7,85

Unlöslich in Wasser; wenig löslich in heißem Methanol, Äthanol, Ligroin, leichter in Isopropylalkohol; löslich in heißem Aceton, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Eisessig, Essigester, Benzol. Alkoholische 10proc. Kaliumhydroxydlösung löst in der Kälte schnell mit violetter Farbe. Die Substanz entwickelt, in Dioxan gelöst, mit dem Feiglschen Reagenz langsam Stickstoff.

Unsymmetrische Verbindungen

3. Benzolselenenyl-o-nitrothiophenolat, $C_6H_5 \cdot Se \cdot S \cdot C_6H_4 \cdot NO_2$ (*-o*)

a) Aus Benzolselenenylbromid und o-Nitrothiophenol. Beim Verreiben von 2,4 g Benzolselenenylbromid[14] mit 1,6 g *o*-Nitrothiophenol verflüssigt sich das Gemenge unter starker HBr-Entwicklung zu einer dunkelbraunen Flüssigkeit, die nach 2 Stdn. bei Raumtemperatur vollkommen erstarrt. Nach Reinigung mit verd. Sodalösung, Auswaschen mit Wasser und sorgfältigem Trocknen wurde das Rohprodukt (3,0 g = 95% d. Th.; Schmp. 50—51°) aus Petroläther (50—70°) umkrystallisiert und gab hellgelbe Nädelchen vom Schmp. 58,0—58,8°[19]).

$C_{12}H_9O_2NSSe$ (310,22) Ber. Se 25,45 N 4,52
Gef. » 25,30 » 4,55

Unlöslich in Wasser; außerordentlich leicht löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln, etwas weniger in kaltem Methanol, und relativ wenig in kaltem Petroläther. Kalte 10proc. methylalkoholische Kalilauge löst mit braunroter Farbe, entsprechend der Lösungsfarbe von Kalium-o-nitrothiophenolat. Bildet keine Additionsverbindung mit Quecksilberchlorid. Reagiert, in Dioxan, sehr lebhaft mit Natriumazid-Jodlösung. Die hellgelben Krystalle färben sich im Sonnenlicht nach längerer Zeit rötlich.

b) Aus o-Nitrobenzolsulfenylchlorid oder -bromid und Selenophenol. Zu einer Lösung von 0,95 g *o*-Nitrobenzolsulfenylchlorid[20]) in 10 ccm Chloroform wurden 0,79 g Selenophenol, in 5 ccm Chloroform gelöst, gegeben,

[18]) O. Behaghel, B. 66, 713 (1933). Ausbeute 75% d. Th.

[19]) Für das entsprechende Disulfid wird von H. Lecher, B. 53, 584 (1920), der Schmp. 55°, von I. Danielsson, J. E. Christian und G. L. Jenkings, Journ. Amer. Pharm. Assoc. 36, 263 (1947), der Schmp. 49—50° angegeben. Ein von uns durch Verreiben äquimolarer Mengen von *o*-Nitrobenzolsulfenylbromid und Thiophenol dargestelltes Präparat schmolz, nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Methanol und aus Petroläther, bei 48,8—49,7°. Gelbe Nadeln, die etwas heller gefärbt sind als das entsprechende Selenenylthiolat.

[20]) Th. Zincke und F. Farr, A. 391, 63 (1912). N. Kharasch, H. L. Wehrmeister und H. Tigerman, Am. Soc. 69, 1613 (1947).

wobei augenblickliche Reaktion unter HBr-Entwicklung und Aufhellung der Lösung erfolgte. Nach 24stündigem Stehen bei Raumtemperatur wurde die Lösung i. V. zur Trockene verdampft und der gelbe krystalline Rückstand, nach Ausziehen mit 5proc. Sodalösung und Nachwaschen mit Wasser, bis zur Gewichtskonstanz getrocknet: 1,50 g (96,5% d. Th.) vom Schmelzintervall 50—52°. Aus Petroläther umkrystallisiert gelbliche Nadeln vom Schmp. 58,0—58,9°, identisch mit den nach a) dargestellten.

Die Verwendung von *o-Nitrobenzolsulfenylbromid* (Schmp. 84—85°)[21] führt zu demselben Ergebnis. Ausbeute 96,7% d. Th.

c) Aus o-Nitrobenzolsulfenyl-rhodanid und Selenophenol. Bei Zugabe einer Lösung von 0,79 g Selenophenol in 5 ccm Chloroform zu einer solchen von 1,06 g *o*-Nitrobenzolsulfenyl-rhodanid (Schmp. 92,2—93,2°)[22] in 10 ccm Chloroform findet sofortige Reaktion unter intensiverer Gelbfärbung des Gemisches statt. Nach zweistündigem Verweilen bei Raumtemperatur wurde die Lösung i. V. zur Trockene verdampft und der durch Auswaschen mit Sodalösung und Wasser gereinigte Rückstand (1,50 g = 96,8% d. Th.; Schmelzintervall 49—51°) aus Petroläther krystallisiert. Gelbliche Nadeln vom Schmp. 57,9 bis 58,9°, identisch mit der nach a) erhaltenen Substanz.

d) Aus o-Nitrobenzolsulfenyl-selenocyanat und Selenophenol. Vereinigt man eine Lösung von 0,79 g Selenophenol in 5 ccm Chloroform mit einer Lösung von 1,30 g *o*-Nitrobenzolsulfenyl-selenocyanat[23] in 15 ccm Chloroform, so fällt sofort unter Blausäureentwicklung rotes Selen aus. Nach zweistündigem Verweilen bei Raumtemperatur wurde von dem Niederschlag abfiltriert, das Filtrat jedoch, da sich aus ihm weiterhin Selen abzuscheiden begann, noch weitere 6 Stdn. bei Raumtemperatur belassen. Dann wurde filtriert, das Filtrat i. V. zur Trockene verdampft, der Trockenrückstand mit Sodalösung und Wasser behandelt und nach dem Trocknen (1,30 g = 83,5%; Schmelzintervall 47—50°) aus Petroläther krystallisiert. Gelbliche Nadeln vom Schmp. 57,9 bis 58,8°, identisch mit vorigen.

e) Spaltung durch Brom. Zu einer mit Eiswasser gekühlten Lösung von 1,55 g der Verbindung in 10 ccm Chloroform wurden unter Schütteln 1,6 g Brom tropfenweise zugegeben. Es bildete sich sofort ein braunroter krystalliner Niederschlag, der nach zweistündigem Verweilen der Mischung bei Raumtemperatur abgetrennt und mit wenig eiskaltem Chloroform gewaschen wurde: 1,90 g *Phenylselentribromid*, entsprechend 96,1% d. Th.; Schmp. und Mischschmp. mit einem authentischen Muster dieser Substanz[24] 104,5—105,5°. Der Trockenrückstand der i. V. eingedampften Mutterlauge bestand aus 1,15 g oder 98,3% der berechneten Menge an *o-Nitrobenzolsulfenylbromid*[21], das aus Petroläther in Form gelber Nadeln vom Schmp. 83,5—85° erhalten und durch Mischschmp. identifiziert wurde.

4. Benzolselenenyl-α-thionaphtholat

Zu einer durch Außenkühlung auf 20° gehaltenen ätherischen α-Naphthylmercaptomagnesiumbromid-Lösung, bereitet aus 0,6 g Magnesium, 5,2 g α-Bromnaphthalin und 0,8 g Schwefel in 25 ccm Äther, ließ man unter Umrühren eine Lösung von 5,9 g Benzolselenenylbromid in 75 ccm Äther langsam zutropfen.

[21] Th. Zincke und F. Farr, A. 391, 67 (1912). K. Fries und G. Schürmann, B. 47, 1129 (1914).

[22] H. Lecher und K. Simon, B. 54, 635 (1921); Schmp. 93—94°. N. Kharasch, H. L. Wehrmeister und H. Tigerman, Am. Soc. 69, 1614 (1947); Schmp. 91—92°.

[23] H. Rheinboldt und E. Giesbrecht, Am. Soc. 71, 1740 (1949).

[24] O. Behaghel und H. Seibert, B. 65, 816 (1932).

Jeder Tropfen der rotbraunen Lösung wurde sofort entfärbt, und erst gegen Ende nahm die Lösung eine bräunliche Färbung an. Nach ½stündigem Erhitzen unter Rückfluß wurde die abgekühlte Lösung auf zerkleinertes Eis gegossen, mit 5 ccm conc. Salzsäure angesäuert, die Ätherschicht abgetrennt und die Wasserschicht zweimal mit 50 ccm Äther ausgezogen. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen und über Drierit getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers hinterblieb ein zähes braunes Öl (7,0 g), aus dem nach mehrtägigem Verbleiben im Kühlschrank nacheinander insgesamt 3,6 g einer gelben Krystallmasse vom Schmelzintervall 46—50° auskrystallisierten. Der nicht unmittelbar krystallisierende Rest wurde in heißem Methylalkohol aufgenommen, die erhaltene Lösung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt und in den Kühlschrank verbracht, wo sich nach drei Tagen gelbe Krystalle auszuscheiden begannen, deren Menge auf 2,0 g anwuchs und die dasselbe Schmelzintervall wie die zuerst erhaltenen aufwiesen. Gesamtausbeute: 5,6 g oder 71% d. Th. Durch Umkrystallisieren aus wenig Petroläther (30—50°) wurden hellgelbe Nädelchen erhalten, die bei 59,5—60,5° zu einer gelben Flüssigkeit schmelzen.

$C_{16}H_{12}SSe$ (315,28) Ber. Se 25,04 M 315
Gef. » 25,13 » 319, 324

Die Substanz ist unlöslich in Wasser, sehr leicht löslich in den üblichen organischen Lösungsmitteln, etwas weniger in kaltem Methanol und Petroläther. Sie löst sich ohne Farbänderung in kalter 10proc. methanolischer Kaliumhydroxydlösung, die auch in der Hitze keine Färbung bewirkt, und reagiert in Dioxan mit dem Feiglschen Reagenz unter lebhafter Stickstoffentwicklung.

5. o-Nitrobenzolselenenyl-n-hexadecan-(1)-thiolat

Die Verbindung wurde dargestellt durch langsame Zugabe einer Lösung von 1,3 g *n*-Hexadecylmercaptan (Sdp. 186—188°/10 mm; Schmp. 18—19°)[25] in 5 ccm Äther zu einer Lösung von 1,4 g *o*-Nitrobenzolselenenylbromid (Schmp. 64—65°)[26] in 15 ccm Äther unter fortwährendem Umschütteln, wobei sich die Lösung gelb färbte. Nach 5stündigem Stehen bei Raumtemperatur wurde der Äther abgedampft. Das hinterbliebene gelbe Öl erstarrte sofort beim Erkalten. Nach mehrmaligem Verreiben des Reaktionsproduktes mit 5proc. Sodalösung und Auswaschen mit Wasser wurden 2,18 g oder 95,4% d. Th. an Rohprodukt vom Schmelzintervall 44—46° erhalten. Dieses lieferte nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Äthylalkohol leuchtend gelbe Blättchen, die bei 51—52° zu einer klaren gelben Flüssigkeit schmelzen.

$C_{22}H_{37}O_2NSSe$ (458,54) Ber. Se 17,22 N 3,05
Gef. » 17,28 » 3,06

6. o-Nitrobenzolselenenyl-cholesten-(3)-thiolat

Bei Zugabe einer Lösung von 1,4 g *o*-Nitrobenzolselenenylbromid in 10 ccm Benzol zu einer Lösung von 2,52 g Cholesteryl-bleimercaptid[27] in 30 ccm Benzol färbt sich letztere gelb unter sofortiger Abscheidung eines farblosen krystallinen Niederschlags. Nach 12stündigem Stehen bei Raumtemperatur, unter öfterem Umschütteln, wurde von dem Niederschlag, dessen Menge 0,092 g, entsprechend einer 100proc. Bildung von Bleibromid, betrug, abfiltriert und die Benzol-

[25] B. Flaschenträger und G. Wannschaff, B. 67, 1122 (1934). H. J. Backer und J. Kramer, Rec. 53, 1101 (1934).
[26] O. Behaghel und H. Seibert, B. 66, 713 (1933).
[27] Th. Wagner-Jauregg und Th. Lennartz, B. 74, 30 (1941).

lösung i. V. zur Trockene eingedampft. Der Rückstand bildete eine dunkelgelbe pulverige, etwas klebrige Masse (2,92 g = 97,2%), die bei 90—100° schmolz. Nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Eisessig wurde ein mikrokrystallines mattgelbes Pulver erhalten, das nach 12stündigem Trocknen bei 90° und 0,5 mm bei 123,6— 124,7° scharf zu einer klargelben Flüssigkeit schmolz.

$C_{33}H_{49}O_2NSSe$ (602,75) Ber. Se 13,10 N 2,32
Gef. » 13,03 » 2,42

Die Verbindung ist unlöslich in Wasser, wenig löslich in heißem Methanol und Äthanol, wenig löslich in kaltem, aber gut in heißem Aceton und Eisessig, löslich in kaltem Äther, Essigester, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Petroläther, Benzol. Wird von alkoholischer Kalilauge nur sehr langsam unter Violettfärbung gelöst; reagiert in Dioxanlösung nicht mit dem Feiglschen Reagenz.

7. o-Nitrobenzolselenenyl-phenylmethanthiolat

Beim Verreiben von 2,10 g des Selenenylbromids mit 0,93 g Benzylmercaptan löst sich ersteres unter heftiger HBr-Entbindung auf und nach zwei Stunden ist das Ganze fest geworden. Nach Ausziehen mit 5proc. Sodalösung und Waschen mit Wasser wurden 2,20 g (91% d. Th.) einer gelben Krystallmasse erhalten, die bei 46—48° schmolz und nach Umkrystallisieren aus Methanol tiefgelbe glänzende Blättchen lieferte, die bei 53,8—54,6° zu einer gelben klaren Flüssigkeit schmolzen. Bei 200° ist die Schmelze tiefrot und klar; mehrere Minuten bei dieser Temperatur belassen und dann langsam abgekühlt, erlangt die Schmelze allmählich ihre gelbe Farbe wieder und die erstarrte Substanz zeigt nicht die geringste Veränderung ihres ursprünglichen Schmelzpunktes. Das entsprechende Disulfid schmilzt bei 54° [28]).

$C_{13}H_{11}O_2NSSe$ (324,25) Ber. Se 24,35 N 4,32
Gef. » 24,35 » 4,29

Die Verbindung ist unlöslich in Wasser, löslich in kaltem Äther, Aceton, Essigester, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Benzol; gut löslich in der Hitze, jedoch wenig bei Raumtemperatur in Methanol, Äthanol, Eisessig, Petroläther. Nach 3stündigem Erhitzen in siedendem Xylol erweist sich die wiedergewonnene Substanz als vollkommen unverändert. Löst sich langsam in kalter, sofort in heißer 10proc. methylalkoholischer Kalilauge mit tiefvioletter Farbe und entwickelt, in Dioxanlösung, mit dem Feiglschen Reagenz langsam Stickstoff.

8. o-Nitrobenzolselenenyl-thiophenolat, $Ar \cdot Se \cdot S \cdot C_6H_5$.

a) Darstellung aus dem Selenenylbromid und Thiophenol. Beim Verreiben von 14 g Selenenylbromid mit 5,5 g Thiophenol löst sich ersteres unter heftiger HBr-Entwicklung, jedoch erstarrt das Ganze bald vollkommen. Nach 24stündigem Verweilen bei Raumtemperatur wurde mehrmals mit 5proc. Sodalösung verrieben, mit Wasser nachgewaschen und über Kaliumhydroxyd i. V. getrocknet: 15 g oder 97,4% einer gelben Krystallmasse, die bei 48—50° schmolz und nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Methanol gelbe glänzende Nadeln vom Schmp. 54—55° lieferte. Bei 200° ist die ursprünglich gelbe Schmelze tiefrot gefärbt; beim Abkühlen kehrt die gelbe Farbe zurück und die erstarrte Substanz besitzt denselben Schmp. wie zuvor.

$C_{12}H_9O_2NSSe$ (310,22) Ber. Se 25,45 N 4,52
Gef. » 25,40 » 4,67

[28]) H. B. Footner und S. Smiles, Chem. Soc. 127, 2887 (1925).

Unlöslich in Wasser; wenig löslich in kaltem, aber leicht in heißem Methanol, Äthanol und Petroläther; leicht löslich in kaltem Äther, Aceton, Essigester, Eisessig, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Benzol. Wird durch 3stündiges Erhitzen in siedendem Xylol nicht verändert. Löst sich in kalter 10proc. alkoholischer Kalilauge mit tiefvioletter Farbe und reagiert in Dioxan lebhaft mit dem Feiglschen Reagenz.

b) Darstellung aus dem Selenenylbromid und Natriumthiophenolat. Beim Vereinigen einer Lösung von 0,56 g des Selenenylbromids in 5 ccm Benzol mit einer Suspension von 0,27 g des Natriummercaptids in dem gleichen Volumen Benzol fällt sofort Natriumbromid aus. Nach zweistündigem Stehen bei Raumtemperatur wurde von diesem abfiltriert und das Filtrat i. V. eingedampft. Der gelbe krystalline Trockenrückstand (0,58 g = 93,8%), der bei 50—51° schmolz, gab nach Umkrystallisieren aus Methanol gelbe Nadeln vom Schmp. 53,8—54,8°, die mit dem nach a) erhaltenen Präparat keine Schmelzpunktsdepression zeigten.

c) Darstellung aus dem Selenenylbromid und Silberthiophenolat. Zu einer Suspension von 0,44 g Silbermercaptid in 15 ccm Benzol wurde unter kräftigem Schütteln eine Lösung von 0,56 g des Selenenylbromids in 5 ccm Benzol gegeben. Es fiel sofort Silberbromid aus unter Gelbfärbung der Lösung. Aus der nach dreistündigem Stehen filtrierten Lösung wurden nach Abdampfen des Benzols i. V. 0,58 g (93,8%) eines gelben krystallinen Rückstandes vom Schmelzintervall 48—50° erhalten, der nach einmaligem Umkrystallisieren aus Methanol gelbe Nadeln vom Schmp. 53,7—54,7° lieferte.

d) Verseifung durch wäßrig-alkoholische Kalilauge. Es wurden 3,10 g *o*-Nitrobenzolselenenyl-thiophenolat mit 30 ccm einer 6proc. wäßrig-alkoholischen (1 : 1) Kalilauge unter Rückfluß erhitzt. Die anfänglich violette Lösung färbte sich zunächst zunehmend tiefer, hellte dann jedoch wieder auf und war schließlich fast farblos. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit überschüssiger verd. Salzsäure (1 : 1) angesäuert, wodurch ein dunkelgelber Niederschlag (*A*) ausfiel, der von der farblosen, nach Thiophenol riechenden Lösung (*B*) getrennt wurde. Aus dem Filtrat (*B*) wurde durch Wasserdampfdestillation das *Thiophenol* entfernt, das in Äther aufgenommen und nach Auswaschen des ätherischen Extraktes mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Äthers destilliert wurde: Sdp. 160—161°; Ausbeute 1,0 g, entsprechend 90,8% d. Th. Das Thiophenol wurde weiterhin durch Überführung in 2,4-Dinitrodiphenylsulfid vom Schmp. 120—121° uhd Mischschmp. mit einer Probe dieser Substanz identifiziert[29]).

Der dunkelgelbe Niederschlag (*A*) wurde mit 20proc. Sodalösung ausgezogen, wobei lebhafte Kohlendioxydentwicklung eintrat. Es hinterblieb ein gelber unlöslicher Rückstand, der nach Umkrystallisieren aus Benzol gelbe Nadeln lieferte (Schmp. 210—211°), die durch Mischschmp. mit einer Probe der authentischen Verbindung als *o,o'-Dinitrodiphenyldiselenid* identifiziert wurden. Ausbeute 1,31 g, entsprechend 97,8% d. Th.

Der Sodaauszug wurde schwach mit Salpetersäure (1 : 1) angesäuert, wodurch ein gelblicher krystalliner Niederschlag (0,48 g) ausfiel, der um 180° schmolz. Ein weiterer Anteil (0,20 g) derselben Substanz wurde aus dem nach Entfernen des Thiophenols zurückgebliebenen Filtrat (*B*) gewonnen durch Verdampfen zur Trockene bei 40° i. V., Ausziehen des Trockenrückstandes mit Sodalösung und Ansäuern der letzteren mit Salpetersäure. Gesamtausbeute 0,68 g oder 87,2% d. Th. an *o-Nitrobenzolseleninsäure*, die durch Umkrystallisieren aus schwach

[29]) R. W. Bost, J. O. Turner und R. D. Norton, Am. Soc. 54, 1980 (1937). N. M. Cullinane, C. G. Davies und G. I. Davies, Chem. Soc. 1936, 1436.

salpetersaurem Wasser bei Gegenwart von Aktivkohle rein erhalten wurde. Farblose Krystalle vom Schmp. 183—184° [30]).

e) Spaltung durch alkoholische Quecksilberchloridlösung. Bei Zugabe von 25 ccm einer 15proc. alkoholischen Quecksilberchloridlösung zu einer Lösung von 1,55 g des Thiophenolats in 25 ccm Äthylalkohol erfolgt keine Fällung, auch nicht nach Verlauf mehrerer Tage. Kocht man jedoch das Gemisch 4 Stdn. unter Rückfluß, so nimmt die gelbe Lösung einen mehr und mehr orangen Ton an und läßt nach und nach einen gelben krystallinen Körper ausfallen. Dieser wurde nach dem Abkühlen abfiltriert und mit Alkohol gewaschen; er enthielt kein Quecksilber, jedoch Stickstoff und Selen, schmolz bei 206—210° und gab nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Benzol gelbe Nadeln vom Schmp. 210—211°, die mit *o,o'-Dinitrodiphenyldiselenid* keine Schmelzpunktserniedrigung zeigten. Ausbeute 0,70 g oder 69,7% d. Th. Das alkoholische Filtrat dieses Körpers wurde i. V. zur Trockene eingedunstet und hinterließ eine gelbliche krystalline Masse, die nach restlosem Ausziehen des beigemengten Quecksilberchlorids mit heißem Wasser ein gelbes Öl lieferte, das sofort krystallin erstarrte: 0,85 g vom Schmelzintervall 45—52°. Das Produkt enthielt kein Quecksilber, jedoch Stickstoff, Selen und Schwefel; es lag danach ein Gemenge von *Diphenyldisulfid* mit unverändertem *o-Nitrobenzolselenyl-thiophenolat* vor, im Verhältnis von etwa 0,38 g zu 0,47 g. Tatsächlich taut ein Gemenge von 38,2 mg *o*-Nitrobenzolselenenyl-thiophenolat und 47,1 mg Diphenyldisulfid bei 44,8° auf (eutektische Schmelze) und ist bei 52,5° durchgeschmolzen.

Bei mehrstündigem Erhitzen in siedendem Alkohol oder alkoholischer Salzsäure bleibt das Selenenylthiophenolat vollkommen unverändert.

f) Oxydation mit Perhydrol in heißem Eisessig. Zu einer Lösung von 3,10 g der Substanz in 15 ccm Eisessig wurde ein großer Überschuß von 30proc. Wasserstoffsuperoxyd (7 g) gegeben. Nachdem die Mischung nach zweistündigem Stehen bei Raumtemperatur keine Veränderung erkennen ließ, wurde sie in einer weiten Schale auf dem Wasserbad langsam bis zum völligen Verschwinden des Essigsäuregeruches eingedampft. Das hinterbliebene zähe hellgelbe Öl erstarrte nach 24stündigem Verweilen im Vakuumexsikkator über Kaliumhydroxyd vollständig zu einer hellgelben spröden Masse (3,85 g). Diese wurde mit einem geringen Überschuß von 10proc. Sodalösung behandelt, wobei sich unter starkem Aufschäumen eine hellgelbe Lösung (I) neben einem unlöslichen gelben Rückstand bildete. Letzterer wurde abfiltriert, gründlich mit Wasser gewaschen und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet (0,13 g); er bestand aus einem Gemenge von wenig *Diphenyldisulfid* mit *o,o'-Dinitrodiphenyldiselenid*, welches nach zweimaligem Umkrystallisieren des Gemenges aus Benzol in gelben Nadeln vom Schmp. 211—212° isoliert wurde, welche mit einem authentischen Muster keine Schmelzpunktserniedrigung zeigten. Das Filtrat (I) gab beim Ansäuern mit verd. Salpetersäure einen gelben Niederschlag (II) neben einer fast farblosen Lösung (III). Der abfiltrierte Niederschlag (II), mit wenig eiskalter verd. Salpetersäure gewaschen und i. V. bis zum konstanten Gewicht (1,90 g) getrocknet, schmolz bei 180°. Die Lösung (III) lieferte nach dem Einengen auf $^1/_4$ des ursprünglichen Volumens und Abkühlen auf 0° einen weiteren Anteil (0,25 g) derselben Substanz, die von der Mutterlauge (IV) getrennt und nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Wasser bei Gegenwart von Aktivkohle in Form farbloser Krystalle vom Schmp. 183—184° erhalten und durch Mischschmp. als *o-Nitrobenzolseleninsäure* identifiziert wurde; durch Kaliumjodid und verd. Schwefelsäure wird sie quantitativ zum Diselenid reduziert. Die Gesamtausbeute an *Seleninsäure* (2,15 g) entspricht 91,9% d. Th. Die Mutterlauge (IV) wurde auf dem Wasserbad vollkommen zur Trockene eingedampft und lieferte

[30]) O. Behaghel und H. Seibert, B. 66, 716 (1933).

eine farblose Krystallmasse, die nach scharfem Trocknen und gründlichem Zerkleinern mit wenig wasserfreiem Methanol ausgezogen wurde. Aus diesem Auszug fiel, nach weitgehendem Einengen, auf Zusatz von trockenem Benzol ein farbloser Niederschlag aus, der nach sorgfältigem Trocknen (1,45 g) und Krystallisieren aus Chloroform scharf bei 50—51° schmolz und durch Verwandlung in Benzolsulfonanilid (Schmp. und Mischschmp. 111—112°) als wasserfreie *Benzolsulfonsäure* identifiziert wurde. Die isolierte Menge entspricht 91,7% der berechneten.

Es sind also unter diesen Oxydationsbedingungen, neben wenig Disulfid und Diselenid, äquivalente Mengen von Seleninsäure und Sulfonsäure gebildet worden.

g) Oxydation mit Perhydrol in Aceton. Eine Lösung von 3,10 g des Selenenylthiolats in 25 ccm Aceton wurde mit 7 g Perhydrol versetzt. Nach etwa zweistündigem Stehen bei Raumtemperatur setzte plötzlich eine lebhafte Reaktion ein, die Lösung geriet ins Sieden, nahm einen orangefarbenen Ton an und es fiel ein rotorange gefärbter Niederschlag aus, der sofort abfiltriert wurde. 0,9 g; Schmelzintervall 145—155° u. Zers. Durch Umkrystallisieren aus heißem Xylol wurden tief orangegefärbte Nädelchen erhalten, die nach dem Trocknen bei 140° und 0,5 mm bei 158,5—160° u. Zers. schmolzen.

$C_{12}H_8O_6N_2Se_2$ (434,12) Ber. Se 36,38 N 6,45
Gef. » 36,46 » 6,62

Dieses Oxydationsprodukt, das wir als *o,o'-Dinitrodiphenyldiselenoxyd* oder Selenolselenonsäureester (vgl. S. 201) ansprechen[31]), ist praktisch unlöslich in der Mehrzahl der organischen Lösungsmittel mit Ausnahme von Xylol, Eisessig und Dioxan, worin es sich in der Hitze einigermaßen löst. Es löst sich jedoch bereits in kalter 10proc. Sodalösung mit tiefvioletter Farbe und wird in kaltem Eisessig durch Kaliumjodid langsam unter Jodabscheidung quantitativ zu *o,o'-Dinitrodiphenyldiselenid* reduziert.

Das Filtrat dieses Körpers wurde i. V. auf die Hälfte eingeengt, wobei sich ein dunkelgelber Niederschlag ausschied (1,10 g; Schmelzintervall 198—205°), der nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Benzol bei 210—211° schmolz und durch Mischschmp. als *o,o'-Dinitrodiphenyldiselenid* identifiziert wurde. Das Filtrat des Diselenids hinterließ nach dem Eindampfen i. V. ein saures zähes Öl, das bei Raumtemperatur nach 14stündigem Verweilen i. V. über Kaliumhydroxyd krystallisierte: 1,3 g, vom Schmelzintervall 79—83°. Diese Substanz wird in mit verd. Schwefelsäure versetzter wäßriger Lösung durch Kaliumjodid langsam quantitativ zu Diphenyldisulfid reduziert und wurde als *Benzolsulfinsäure* identifiziert. Ausbeute 91,5% d. Th.

Unter den Bedingungen dieses Versuches wurde also der schwefelhaltige Teil des Moleküls nur bis zur Stufe der Sulfinsäure (91,5%) oxydiert, während aus der selenhaltigen Hälfte, neben 54,8% der möglichen Menge Diselenid, 41,5% „Diselenoxyd" gebildet wurde. Ein Vergleich des Ergebnisses dieses Oxydationsversuches mit dem des vorigen spricht dafür, daß aus dem Selenenylthiolat zunächst Disulfid und Diselenid gebildet werden und daß das „Diselenoxyd" eine Zwischenstufe der Oxydation des Diselenids zur Seleninsäure darstellt.

[31]) Das entsprechende „Disulfoxyd" schmilzt unzersetzt bei 142—143° und unterscheidet sich von der Selenverbindung durch seine Leichtlöslichkeit in Benzol, Eisessig und Chloroform. Th. Zincke und Fr. Farr, A. 391, 72 (1912).

h) Binäres System mit Benzolselenenyl-*o*-nitrothiophenolat (Fig. 2). *o*-Nitrobenzolselenenyl-thiophenolat ist isomer mit Benzolselenenyl-*o*-nitrothiophenolat (A). Diese isomeren Verbindungen bilden eine fortlaufende Mischkrystallreihe des Typs III der Klassifikation von Bakhuis-Roozeboom, deren Minimum sich bei 36 Gew.% A und 43—44° befindet.

% A	:	0,0	4,9	10,2	19,1	24,7	33,2	42,0	60,6	69,8	80,1	90,6	100,0
Auftaup.	:	54,2	52,0	49,1	45,9	44,3	43,0	43,2	46,1	48,5	51,3	55,0	57,9
Schmp.	:	55,0	54,0	53,1	52,2	49,8	44,5	46,3	51,4	53,9	55,1	57,0	58,8

9. o-Nitrobenzolselenenyl-p-thiocresolat

a) Aus dem Selenenylbromid und Thiocresol. Wenn man 2,8 g Selenenylbromid mit 1,2 g *p*-Thiocresol innig verreibt, verflüssigt sich das Gemenge unter starker HBr-Entwicklung vollkommen, erstarrt jedoch bald darauf zu einer gelben Krystallmasse. Ausbeute an Rohprodukt, nach Behandlung mit Sodalösung und Wasser, 3,1 g (95,6%) vom Schmelzintervall 80—85°. Die Substanz krystallisiert aus Methanol in dottergelben Nädelchen, die bei 86—87° scharf schmelzen.

$C_{13}H_{11}O_2NSSe$ (324,25) Ber. Se 24,35 N 4,32
Gef. » 24,39 » 4,41

Die 5proc. sattgelbe Lösung in Xylol ist beim Siedepunkt orangegelb gefärbt, nach Abkühlen auf Raumtemperatur ist die ursprüngliche Farbe zurückgekehrt. Löst sich in kalter 10proc. alkoholischer Kalilauge sehr langsam, in warmer rasch mit tiefvioletter Farbe. Entwickelt mit Natriumazid-Jodlösung langsam Stickstoff.

b) Aus dem Selenenylbromid und Blei-thiocresolat. Zu einer Lösung von 0,45 g Bleimercaptid in 20 ccm Benzol wurde eine Lösung von 0,56 g Selenenylbromid in 5 ccm Benzol gegeben. Es fiel sofort Bleibromid aus. Nach 3stündigem Stehen bei Raumtemperatur wurde die filtrierte Lösung i. V. zur Trockene verdampft. Der gelbe Rückstand (0,62 g = 95,9%), der bei 82—83° schmolz, lieferte nach einmaligem Umkrystallisieren aus Methanol gelbe Nadeln vom Schmp. 85,6—86,6°, die mit der nach a) dargestellten Substanz keine Schmelzpunktserniedrigung gaben.

c) Binäres System mit *o*-Nitro-*p'*-methyldiphenyldisulfid. Das unsymmetrische Disulfid wurde durch Verreiben äquimolarer Mengen von *o*-Nitrobenzolsulfenylbromid und *p*-Thiocresol in 94proc. Ausbeute gewonnen. Flache, glänzende, gelbe Nadeln aus Methanol (etwas heller gefärbt als das entsprechende Selenenylthiocresolat), die entsprechend der Literaturangabe für ein in Chloroformlösung aus dem Sulfenylchlorid und Thiocresol hergestelltes Präparat[32]), bei 73,0—73,8° zu einer gelben Flüssigkeit schmolzen. Das Disulfid löst sich in 10proc. methanolischer Kalilauge mit oranger Farbe, die später bräunlich wird. Die Verbindung bildet mit *o*-Nitrobenzolselenenyl-*p*-thiocresolat (A) eine fortlaufende Mischkrystallreihe des Typs I (Fig. 2).

% A	:	0,0	5,0	10,2	18,4	30,5	37,9	50,3	59,4	69,5	81,5	86,9	100,0
Auftaup.	:	73,0	73,0	73,1	73,3	73,5	73,9	74,6	75,7	77,2	79,8	81,2	86,0
Schmp.	:	73,8	74,0	74,3	74,6	75,0	75,3	76,9	78,3	80,6	83,5	85,0	87,0

[32]) I. Danielsson, J. E. Christian und G. L. Jenkins, Amer. Pharm. Assoc., Scient. Ed. 36, 263 (1947); Schmp. 73,5—74°.

10. o-Nitrobenzolselenenyl-α-thionaphtholat

Bei innigem Verreiben von 2,8 g Selenenylbromid mit 1,6 g (0,01 Mol) α-Thionaphthol bildet sich unter HBr-Entwicklung eine braune Flüssigkeit, die nach einigen Minuten vollkommen erstarrt. Das Rohprodukt (3,5 g = 97,5%) schmolz bei 98—100° und lieferte nach Umkrystallisieren aus Isopropylalkohol orangegelbe seidenglänzende Plättchen vom Schmp. 110,5—111,5°.

$C_{16}H_{11}O_2NSSe$ (360,28) Ber. Se 21,92 N 3,89
Gef. » 21,97 » 4,00

11. o-Nitrobenzolselenenyl-β-thionaphtholat

Zu einer Lösung von 1,40 g des Selenenylbromids in 5 ccm Chloroform wurde eine Lösung von 0,80 g frisch destillierten β-Thionaphthols in 5 ccm Chloroform gegeben, wobei die ursprünglich tieffarbige Lösung unter HBr-Entbindung aufklarte. Nach 24 Stunden wurde i. V. eingedampft, der gelbbraune krystalline Trockenrückstand mehrmals mit 5proc. Sodalösung und darauf mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt (1,72 g = 95,8%) schmolz bei 78—80° und gab nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Äthylalkohol ein gelbes, mikrokrystallines Pulver, das nach mehrstündigem Trocknen bei 70° und 0,5 mm scharf bei 87,0—87,8° zu einer klaren orangegelben Flüssigkeit schmolz.

$C_{16}H_{11}O_2NSSe$ (360,28) Ber. Se 21,92 N 3,89
Gef. » 21,90 » 4,02

12. o-Nitro-p-chlorbenzolselenenyl-2-methylbutan-(2)-thiolat

Durch Verreiben von 1,58 g o-Nitro-p-chlorbenzolselenenylbromid (Schmp. 102,5—103,5°)[33]) mit 0,62 g tert. Amylmercaptan wurde ein zähes Öl erhalten, das erst nach vier Tagen erstarrte. Nach Ausziehen mit 5proc. Sodalösung und Auswaschen mit Wasser hinterblieben 1,48 g (87,2%) eines Produktes, das bei 26—28° schmolz, und nach Umkrystallisieren aus sehr wenig Methanol hellorange gefärbte stäbchenförmige Krystalle lieferte, die bei 31,7—32,7° zu einer klaren orangefarbigen Flüssigkeit schmolzen.

$C_{11}H_{14}O_2NClSSe$ (338,71) Ber. Se 23,31 N 4,14
Gef. » 23,26 » 4,41

Versuche, die Substanz in Äther, Chloroform oder Benzol darzustellen, führten nur zu öligen Reaktionsprodukten, die nicht erstarrten.

13. o-Nitro-p-chlorbenzolselenenyl-n-dodecan-(1)-thiolat

Beim Verreiben von 3,2 g des Selenenylbromids mit 2,1 g n-Dodecylmercaptan (Sdp. 158—159°/28 mm)[34]) bildete sich unter starker HBr-Entwicklung ein dunkelgelbes Öl, das nach etwa 2 Stdn. vollkommen erstarrte. Nach 14stündigem Stehen und dem üblichen Reinigen mit Sodalösung wurden 4,2 g (94,8%) Rohprodukt erhalten, das bei 48—50° schmolz. Dieses wurde in der geringstmöglichen Menge von heißem Tetrachlorkohlenstoff gelöst; die mit heißem Me-

[33]) H. Rheinboldt und E. Giesbrecht, Am. Soc. **71** (1949) — im Druck.

[34]) R. C. Noller und J. J. Gordon, Am. Soc. 55, 1090 (1933). „Organic Syntheses", XXI, 36 (1941).

thanol bis zur beginnenden Trübung versetzte Lösung gab dann nach langsamem Erkalten kräftig gelbgefärbte, seidenglänzende Nädelchen vom Schmp. 56,8 bis 57,5°.

$C_{18}H_{28}O_2NClSSe$ (436,9) Ber. Se 18,07 N 3,21
Gef. » 18,15 » 3,40

14. Di-[o-Nitro-p-chlorbenzolselenenyl]-äthan-(1,2)-dithiolat

$Ar \cdot Se \cdot S \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot S \cdot Se \cdot Ar$

Die Verbindung wurde dargestellt durch Verreiben von 3,2 g des Selenenylbromids mit 0,5 g Äthylenmercaptan. Das sich unter HBr-Entbindung vorübergehend bildende dunkelbraune Öl erstarrte sofort. Nach 3stündigem Stehen bei Raumtemperatur, wie üblich aufgearbeitet, schmolz das Rohprodukt (2,5 g = 87,5% d. Th.) bei 186—190°. Mehrmals aus heißem Xylol umkrystallisiert, bildet die Substanz schwachglänzende gelbe Nädelchen, die scharf bei 201—202° schmelzen.

$C_{14}H_{10}O_4N_2Cl_2S_2Se_2$ (563,2) Ber. Se 28,04 N 4,97
Gef. » 28,07 » 5,13

Wird von kalter 10proc. methanolischer Kalilauge nicht verändert, löst sich aber darin in der Hitze allmählich mit blauer Farbe. Reagiert in Dioxan langsam mit dem Feiglschen Reagenz.

15. Di-[o-Nitro-p-chlorbenzolselenenyl]-propan-(1,3)-dithiolat

Nach Vereinigung der Lösungen von 3,16 g des Selenenylbromids in 20 ccm trockenem Benzol und von 0,54 g Trimethylen-mercaptan in 4 ccm Benzol bei etwa 25° ließ sich der Beginn einer HBr-Entwicklung erst nach etwa 10 Min. beobachten. Das Gemisch wurde darauf 2 Stdn. lang zum mäßigen Sieden erhitzt, wobei reichlich HBr frei wurde. Nach 15stündigem Verweilen bei Raumtemperatur hatte sich eine gelbe Krystallmasse abgeschieden, die abfiltriert wurde. Durch Einengen der Mutterlauge wurde ein weiterer Anteil des Produktes erhalten. Rohausbeute, nach Behandeln der Krystallmasse mit 5proc. Sodalösung und Wasser, 2,6 g oder 90,2% d. Th.; Schmelzintervall 143—145°. Umkrystallisieren aus Chloroform lieferte orangegelbe Nädelchen, die bei 147,7—148,6° scharf schmolzen.

$C_{15}H_{12}O_4N_2Cl_2S_2Se_2$ (577,2) Ber. Se 27,36 N 4,85
Gef. » 27,27 » 4,88

16. o-Nitro-p-brombenzolselenenyl-trimethylmethanthiolat

Gibt man zu 2,7 g *o*-Nitro-*p*-brombenzolselenenylbromid (Schmp. 115 bis 116°)[35] 0,7 g tert. Butylmercaptan hinzu, so findet sofort eine lebhafte Reaktion unter Entbindung von HBr statt, so daß man mit Eiswasser kühlen muß. Die entstandene klare gelbe Flüssigkeit wurde zunächst einen Tag lang in verschlossenem Gefäß belassen und dann 24 Stdn. in den Kühlschrank gestellt, wonach sie vollkommen fest geworden war. Das Rohprodukt (2,3 g = 83% d. Th.) besaß ein Schmelzintervall von 46—48° und lieferte nach Umkrystallisieren aus wenig Methanol kleine gelbe Spieße vom Schmp. 56,5—57,3°.

$C_{10}H_{12}O_2NBrSSe$ (369,14) Ber. Se 21,39 N 3,79
Gef. » 21,54 » 3,75

[35] O. Behaghel und K. Hofmann, B. 72, 709 (1939). Ausbeute 92%.

Die Substanz ist außerordentlich leicht löslich in den üblichen organischen Lösungsmitteln, etwas weniger in Methanol und Äthanol; unlöslich in Wasser. Löst sich in kalter 10proc. alkoholischer Kalilauge nach einigen Minuten, in warmer sofort mit tief blauvioletter Farbe. Entwickelt in Dioxan mit Natriumazid-Jodlösung lebhaft Stickstoff.

17. o-Nitro-p-brombenzolselenenyl-phenylmethanthiolat

Dargestellt. durch Verreiben von 1,80 g des Selenenylbromids mit 0,60 g Benzylmercaptan. Das sich unter starker HBr-Entwicklung gebildete dunkelbraune Reaktionsprodukt erstarrte nach etwa 2 Stdn. zu einer gelben Krystallmasse. Ausbeute, nach der üblichen Reinigung 1,85 g oder 91,75% d. Th.; Schmelzintervall 65—68°. Nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Äthylalkohol bildet die Substanz gelbe Nädelchen, die bei 70,1—71,2° scharf schmelzen.

$C_{13}H_{10}O_2NBrSSe$ (403,15) Ber. Se 19,59 N 3,47
Gef. » 19,63 » 3,47

18. o-Nitro-p-brombenzolselenenyl-p-thiocresolat

Beim Verreiben von 3,6 g Selenenylbromid mit 1,2 g *p*-Thiocresol verflüssigt sich das Gemenge zunächst unter starker HBr-Entwicklung, wird jedoch alsbald wieder vollkommen fest. Das dunkelgelbe Rohprodukt (3,9 g = 96,7% d. Th.) schmolz bei 89—92° und gab nach Umkrystallisieren aus Äthylalkohol gelbe glänzende Nädelchen, vom Schmp. 99,0—99,7°.

$C_{13}H_{10}O_2NBrSSe$ (403,15) Ber. Se 19,59 N 3,47
Gef. » 19,76 » 3,53

19. o-Nitro-p-methylbenzolselenenyl-n-octadecan-(1)-thiolat

Wenn man 3,0 g *o*-Nitro-*p*-methylbenzolselenenylbromid (Schmp. 85 bis 86°)[36] mit 2,9 g *n*-Octadecylmercaptan (Schmp. 33—35°)[37] verreibt, bildet sich unter HBr-Entwicklung eine braune Paste. Diese wurde nach 12 Stdn. Raumtemperatur wie üblich gereinigt und ergab 4,8 g (94,3%) Rohprodukt, das bei 58—59° schmolz. Dieses wurde in möglichst wenig heißem Tetrachlorkohlenstoff gelöst und nach Zugabe von heißem Methanol bis zur beginnenden Trübung beim Abkühlen zur Krystallisation gebracht. Nach zweimaliger Wiederholung dieses Verfahrens wurde die Substanz aus heißem Äthylalkohol krystallisiert und gab kanariengelbe glänzende Blättchen, die bei 66,5—67,3° schmolzen.

$C_{25}H_{43}O_2NSSe$ (500,62) Ber. Se 15,77 N 2,80
Gef. » 15,63 » 2,73

20. o-Nitro-p-methylbenzolselenenyl-cyclohexanthiolat

Beim Verreiben von 3,0 g Selenenylbromid mit 1,2 g Cyclohexanthiol bildet sich unter starker HBr-Entwicklung vorübergehend eine rote Flüssigkeit, die bald zu einer dunkelgelben pulverigen Masse erstarrt. Nach 15 Stdn. wie üblich aufgearbeitet, wurden 3,0 g (89,3%) Rohprodukt vom Schmelzintervall 56—58°

[36] H. Rheinboldt und E. Giesbrecht, Am. Soc. 71 (1949), im Druck.
[37] C. 1936. II. 3726.

erhalten, das nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Methanol orangestichiggelbe glänzende Nädelchen vom Schmp. 62,5—63,0° gab.

$C_{13}H_{17}O_2NSSe$ (330,3) Ber. Se 23.91 N 4,24
Gef. » 23,79 » 4,33

21. o-Nitro-p-methylbenzolselenenyl-thiophenolat

Verreibt man 3,0 g des Selenenylbromids mit 1,1 g Thiophenol, so bildet sich unter Entwicklung von HBr ein braunes Öl, das nach etwa einer Stunde vollkommen erstarrt ist. Das gereinigte Reaktionsprodukt (3,2 g = 97% d. Th.) schmolz bei 66—68° und gab nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Methanol stark glänzende, gelborange, flache Nadeln vom Schmp. 76,5—77,5°.

$C_{13}H_{11}O_2NSSe$ (324,25) Ber. Se 24,35 N 4,32
Gef. » 24,35 » 4,29

22. p-Nitrobenzolselenenyl-trimethylmethanthiolat

Zu einer Lösung von 2,80 g *p*-Nitrobenzolselenenylbromid[38]) in 15 ccm Benzol wurde unter Umschütteln eine Lösung von 1,13 g tert. Butylmercaptan in 3 ccm Benzol tropfenweise zugegeben, wobei unter HBr-Entwicklung und Gelbfärbung der Lösung eine energische Reaktion einsetzte. Nachdem die Lösung 12 Stdn. gestanden hatte, war ein gelber Niederschlag ausgefallen. Durch Einengen der Mutterlauge wurde ein weiterer Anteil des Reaktionsproduktes gewonnen, das nach der üblichen Reinigung (2,8 g) bei 67—70° schmolz unter Hinterlassung eines geringen Rückstandes, der sich erst bei etwa 170° in der Schmelze löste. Dieses Rohprodukt wurde in möglichst wenig heißem Dioxan gelöst und durch Zusatz von reichlich Methanol ein gelber Körper (0,5 g) zur Ausfällung gebracht, der durch Mischschmelzpunktsprobe (178—179°) als *p,p'-Dinitrodiphenyldiselenid* identifiziert wurde[39]). Die Mutterlauge wurde i. V. zur Trockene verdunstet. Der hellgelbe Trockenrückstand gab nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Methanol schwach-gelbliche Nädelchen, die bei 74,7—75,5° scharf schmolzen. Ausbeute 79% d. Th.

$C_{10}H_{13}O_4NSSe$ (290,23) Ber. Se 27,21 N 4,83
Gef. » 27,32 » 4,95

23. 2,4-Dinitrobenzolselenenyl-methanthiolat

In eine gegen Zutritt von Luftfeuchtigkeit geschützte Suspension von 3,3 g 2,4-Dinitrobenzolselenenylbromid (Schm. 117—118°)[40]) in 10 ccm Benzol wurde ein langsamer Strom von Methylmercaptan, bereitet durch Hydrolyse von 7 g Methylisothiouroniumsulfat[41]), eingeleitet. Hierbei trat sofortige Reaktion unter HBr-Entwicklung ein, die Lösung hellte auf und es schied sich eine geringe Menge eines dunklen Öles ab, von dem nach beendeter Reaktion abdekantiert wurde. Die über Nacht verschlossen aufbewahrte Lösung wurde i. V.

[38]) O. Behaghel und H. Seibert, B. 66, 713 (1933). Ausbeute 73% d. Th.

[39]) Bei der Umsetzung von *p*-Nitrobenzolselenenylbromid mit leichter oxydierbaren Mercaptanen oder Thiophenolen erhält man meist ein äquimolares Gemenge von Diselenid und Disulfid, auch bei Zusatz von etwas Kupferbronze.

[40]) O. Behaghel und W. Müller, B. 68, 1544 (1935). Ausbeute 87% d. Th.

[41]) F. Arndt, B. 54, 2237 (1921).

zur Trockene verdampft. Es hinterblieben 2,6 g (87,6%) einer bräunlichgelben Krystallmasse, die bei 96—98° schmolz. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Äthanol wurde die Substanz in Form von langen, feinen, tieforange gefärbten, stark glänzenden Nadeln erhalten, die scharf bei 105,5—106,5° schmolzen.

$C_7H_6O_4N_2SSe$ (293,15) Ber. Se 26,93 N 9,56
Gef. » 26,74 » 9,57

Gibt in alkoholischer Lösung keine Additionsverbindung mit Quecksilberchlorid.

24. 2,4-Dinitrobenzolselenenyl-äthanthiolat

Wird zu einer mit Eiswasser gekühlten Suspension von 3,3 g des Selenenylbromids in 10 ccm Benzol unter kräftigem Schütteln tropfenweise eine Lösung von 0,93 g Äthylmercaptan in 2 ccm Benzol gegeben, so treten die gleichen Erscheinungen, die soeben beschrieben wurden, auf. Rohprodukt 3,0 g oder 96,5% d. Th. vom Schmelzintervall 92—94°. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren durch Auflösen in möglichst wenig heißem Dioxan und Zusatz von Methanol bildet die Substanz orangegelbe, oft zu Blättchen vereinigte glänzende Nädelchen, die bei 104,2—105,0° schmelzen.

$C_8H_8O_4N_2SSe$ (307,18) Ber. Se 25,71 N 9,12
Gef. » 25,81 » 9,10

25. 2,4-Dinitrobenzolselenenyl-dimethylmethanthiolat

Zu einer Suspension von 3,3 g Selenenylbromid in 10 ccm Benzol wurde tropfenweise unter Umschütteln eine Lösung von 1,14 g Isopropylmercaptan in 2 ccm Benzol gegeben. Reaktionsverlauf wie zuvor beschrieben. Das Rohprodukt (2,8 g = 86%) schmolz bei 67—69°. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Methanol bildet die Substanz stark glänzende gelbe Blättchen vom Schmp. 76—77°.

$C_9H_{10}O_4N_2SSe$ (321,2) Ber. Se 24,58 N 8,72
Gef. » 24,61 » 8,87

26. 4-Biphenylselenenyl-trimethylmethanthiolat

a) Darstellung von 4-Biphenylselenenylbromid. Behaghel und Hofmann[42]) haben dieses Selenenylbromid aus 4-Biphenylselentribromid durch teilweise Entbromierung mittels der berechneten Menge Aceton dargestellt und sind offenbar der Meinung, daß sich das Monobromid nicht direkt aus dem Diselenid darstellen läßt[43]). Nach folgender Vorschrift erhält man das Monobromid, frei von Tribromid, unmittelbar aus dem Diselenid. Zu einer mit Eiswasser gekühlten Suspension von 23,2 g trockenem, rohem 4,4'-Dibiphenyldiselenid in 50 ccm trockenen Chloroforms werden, unter kräftigem Schütteln, 12 g Brom tropfenweise gegeben. Darauf läßt man, unter öfterem Umschütteln, zwei Stunden bei Raumtemperatur stehen, filtriert dann das ausgeschiedene dunkelbraune Reaktionsprodukt ab und gewinnt einen weiteren Anteil durch Einengen der Mutterlauge. Ausbeute an Rohprodukt vom Schmp. 160—162°,

[42]) B. 72, 590 (1939).
[43]) a. a. O., 583.

23 g oder 73,8% d. Th. Durch Umkrystallisieren aus wenig Chloroform erhält man braune Blättchen, die entsprechend der Literaturangabe bei 165—166° schmelzen.

b) Darstellung des Thiolats. Zu einer Lösung von 3,1 g des Selenenylbromids in 40 ccm Benzol wurde unter Umschütteln eine Lösung von 1,35 g tert. Butylmercaptan in 3 ccm Benzol langsam zugegeben, wobei sich sofort HBr entwickelte. Die Lösung wurde wie üblich behandelt. Die nach dem Eindampfen i. V. hinterbliebene gelbliche Krystallmasse wurde in reichlich heißem Chloroform gelöst; durch Zugabe von Alkohol wurde ein gelbes krystallines Pulver (0,3 g) vom Schmp. 181—183,5° zur Abscheidung gebracht, das nach Umkrystallisieren aus Benzol durch Mischschmelzpunktsprobe (183—184°) als 4,4'-*Dibiphenyldiselenid* identifiziert wurde. Durch Eindampfen des Filtrats i. V. wurden 2,4 g (75,2%) einer gelben Krystallmasse erhalten, die bei 62—63° schmolz. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus wenig heißem Äthanol schwach gelbstichige Blättchen vom Schmp. 68,5—69,5°.

$C_{16}H_{18}SSe$ (321,32) Ber. Se 24,57 M 321
Gef. » 24,77 » 329, 330, 325

27. 4-Biphenylselenenyl-triphenylmethanthiolat

Eine Lösung von 0,94 g des Selenenylbromids in 20 ccm Benzol wurde mit einer Lösung von 0,83 g Triphenylmethylmercaptan[44]) in 5 ccm Benzol vereinigt, wobei sofort HBr frei wurde. Das in der üblichen Weise erhaltene Rohprodukt, 1,2 g, wurde zunächst aus möglichst wenig heißem Chloroform durch Zusatz von heißem Alkohol umgefällt, wodurch ein hellgelbes pulverförmiges Produkt erhalten wurde. Dieses gab nach wiederholtem Umkrystallisieren aus heißem Petroläther (50—70°) mikroskopische gelbliche Nädelchen, die bei 121,5 bis 122,5° schmolzen.

$C_{31}H_{24}SSe$ (507,52) Ber. Se 15,56 M 507,5
Gef. » 15,53 » 504, 512, 515

28. α-Naphthalinselenenyl-o-nitro-p-chlorthiophenolat

Beim Verreiben von 1,34 g *o*-Nitro-*p*-chlorbenzolsulfenylbromid[45]) mit 1,04 g α-Selenonaphthol entwickelte sich sofort HBr unter Bildung einer dunkel gefärbten öligen Flüssigkeit, die nach 5 Min. zu einer gelben Krystallmasse erstarrte. Diese gab wie üblich behandelt 1,88 g (95,4% d. Th.) Rohprodukt vom Schmelzintervall 130—134°. Durch Auflösen in möglichst wenig heißem Dioxan und Zusatz von siedendem Methanol bis zur beginnenden Trübung bildeten sich beim langsamen Abkühlen gelbe Nädelchen, die bei 142,5—143,5° zu einer klaren gelben Flüssigkeit schmolzen.

$C_{16}H_{10}O_2NClSSe$ (394,72) Ber. Se 20,00 N 3,55
Gef. » 19,90 » 3,66

[44]) D. Vorländer und E. Mittag, B. **46**, 3453 (1913). Als Beweis für die Beständigkeit und Oxydationsunempfindlichkeit dieses Mercaptans sei angeführt, daß ein vor 17 Jahren dargestelltes Präparat, das in einem nicht einmal sehr gut verkorkten Präparatenröhrchen aufbewahrt war und 1934 die Reise über den Äquator mitgemacht hatte, sich fast unverändert erhalten hatte, so daß es nach nur einmaligem Umkrystallisieren aus Chloroform-Alkohol die schmelzpunktsreine Substanz lieferte.

[45]) Th. Zincke und J. Baeumer, A. **416**, 95 (1918).

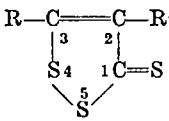
Über die Einwirkung von Schwefel auf Schiffsche Basen

Von *Bruno Böttcher* und *Fritz Bauer*

(Aus dem Privatlaboratorium von B. Böttcher, Kronach)

(Eingelaufen am 29. Dezember 1949)

Es ist bekannt[1]), daß durch Einwirkung von Schwefel auf z. B. Allyl- bzw. Propenyl-benzol oder seine Homologe die sogenannten „Trithione" entstehen, eine Körperklasse, der folgende Strukturformel zugrunde liegt:



Von dem Gedanken ausgehend, ähnliche Körper zu erhalten, die in 2-Stellung an Stelle des Kohlenstoffatoms ein Stickstoffatom enthalten, wurden die Reaktionsprodukte untersucht, die bei der Einwirkung von Schwefel auf Benzaldehyd-methylimid und zwei seiner Homologen, nämlich Benzaldehyd-äthylimid und Anisaldehyd-methylimid, entstehen. Weiterhin wurde auch Benzalanilin der Einwirkung von Schwefel unterworfen.

Im Benzaldehyd-methylimid (I) liegt eine ähnliche Struktur vor wie im Propenylbenzol (II); sie unterscheidet sich von diesem nur dadurch, daß an Stelle des β-Kohlenstoffatoms sich ein Stickstoffatom befindet:

I $C_6H_5 \cdot CH{=}N \cdot CH_3$ II $C_6H_5 \cdot \overset{\gamma}{C}H{=}\overset{\beta}{C}H \cdot \overset{\alpha}{C}H_3$

Auch die zur Umsetzung in Trithione notwendige Doppelbindung liegt im Benzaldehyd-methylimid an der gleichen Stelle wie im Propenylbenzol.

Es sei nun vorausgeschickt, daß den Trithionen analoge Körper nicht gefunden wurden, eine Tatsache, die sich mit den aus der Literatur bekannten Angaben deckt. Wir haben aber unsere Untersuchungen weitergeführt, weil uns der Reaktionsmechanismus interessierte und wir zu Körpern kamen, die uns von anderen Gesichtspunkten aus wichtig erschienen.

Weiterhin interessierte uns in diesem Zusammenhang die Einwirkung von Schwefel auf die Thiosemicarbazone aromatischer Alde-

[1]) Böttcher und Lüttringhaus, A. 557, 89 u. f.; Lüttringhaus, König und Böttcher, A. 560, 201 u. f.

Wir danken auch an dieser Stelle Frau L. Voitländer für ihre unermüdliche Mitarbeit bei der Durchführung der Versuche.

hyde[2]), z. B. dem des p-Methoxy-benzaldehyds. Diese Körper können als Derivate von Schiffschen Basen aufgefaßt werden.

Nach Angaben von Kindler[3]) entsteht durch Einwirkung von Schwefel auf Benzaldehyd-methylimid im Rohr N-Methyl-thiobenzamid. Bei der Einwirkung von Schwefel auf p-Methoxy-benzaldehyd-methylimid fand er ganz analog dazu p-Methoxy-thiobenzoesäure-methylamid.

Wir konnten diesen Befund bestätigen, wobei wir die Reaktion nicht im Bombenrohr vornahmen, sondern die Schiffsche Base und ihre Homologen mit einem großen Überschuß an Schwefel im offenen Kolben zur Reaktion brachten. Bei 150—200° findet dabei eine spontane, stark exotherme Reaktion statt.

Bei der Reaktion von Benzaldehyd-äthylimid mit Schwefel konnten wir außerdem die Entstehung von Stilben nachweisen[4]).

Um die Konstitution dieser Körper ganz sicherzustellen, synthetisierten wir nach der Methode von Sachs und Loevy[5]) N-Methyl-thiobenzamid aus Methylsenfoel und Phenyl-magnesium-bromid. Der auf diese Weise entstehende Körper erwies sich als identisch mit dem von uns erhaltenen Einwirkungsprodukt von Schwefel auf Benzaldehyd-methylimid.

In analoger Weise wurde aus Äthylsenföl und Phenyl-magnesium-bromid Thiobenzoesäure-äthylamid synthetisiert. Auch dieser Körper war identisch mit dem Reaktionsprodukt aus Benzaldehyd-äthylimid und Schwefel.

Nur bei der Einwirkung von Schwefel auf Benzal-anilin verläuft die Reaktion etwas anders. Hier tritt die spontane exotherme Reaktion erst bei höherer Temperatur ein und führt dann zu 2-Phenyl-benzthiazol[6]). Hält man aber in diesem Fall die Temperatur im Gemisch längere Zeit auf 170—190°, so kann man langsam Schwefelwasserstoff entweichen sehen und aus dem Reaktionsgemisch Thiobenz-anilid isolieren.

Die Einwirkung von Methyljodid auf die Amide bzw. Anilide organischer Thiosäuren ist in der Literatur ausführlich beschrieben.

Schon O. Wallach[7]) fand bei der Umsetzung von Thioacet-anilid mit Äthylbromid in Gegenwart von Natrium-äthylat, daß das Äthylbromid nicht, wie er erwartet hatte, mit dem Stickstoff, sondern mit dem Schwefel reagierte:

III $$\begin{matrix} H_3C\cdot C{=}N\cdot C_6H_5 \\ | \\ S\cdot C_2H_5 \end{matrix}$$

[2]) Solche Thiosemicarbazone haben in letzter Zeit durch die Arbeiten von E. Domagk großes pharmakologisches Interesse erlangt.

[3]) A. 431, 225 (1923).

[4]) siehe auch: Entstehung von Stilben aus Thiobenzamid durch Behandeln mit Zink und HCl. Bamberger und Lodter, B. 21, 55 (1888).

[5]) B. 37, 877 (1904).

[6]) D.R.P. 51 172; Frdl. 2, 301.

[7]) B. 11, 1590 (1878).

Er bewies die Struktur des Reaktionsprodukts (III) dadurch, daß er es mit verd. Salzsäure spaltete und dabei Thioessigsäure-S-äthylester und Anilin erhielt. Bernthsen[8]) erhielt beim Erhitzen von Thiobenzamid mit Äthyljodid auf 100° das Hydrojodid des Isobenzamid-S-äthyläthers.

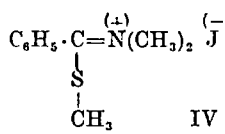
Ganz analog zu diesen Befunden verlief auch bei uns die Umsetzung von Thiobenzoesäure-methylamid und seinen Homologen mit Methyljodid, obwohl wir unter sehr viel milderen Bedingungen arbeiteten.

Durch Zerlegen der so gewonnenen Hydrojodide mit Kalilauge entstanden dann die freien Basen, die dem Isothioacetanilid-S-äthyl-äther von Wallach homolog sind.

Damit aber kein Zweifel darüber bestehen konnte, daß auch in unserem Fall das Methyljodid mit dem Schwefel und nicht mit dem Stickstoff reagiert, haben wir das Hydrojodid des N-Methyl-iso-thiobenzamid-S-methyl-äthers durch Kochen mit conc. Salzsäure gespalten, wobei Methylamin und Benzoesäure entstanden.

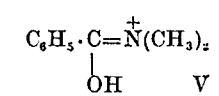
War der Reaktionsverlauf bis hierher durch frühere Arbeiten bereits gesichert, so konnten wir für unsere weiteren Umsetzungen keine Beispiele mehr in der Literatur finden.

Durch Kochen von N-Methyl-iso-thiobenzamid-S-methyl-äther mit überschüssigem Methyljodid in Aceton entsteht nämlich eine neue kristallisierte Verbindung, der nach unseren Untersuchungen die Konstitution IV zukommt



IV

Wir erwarteten nun, daß bei Behandlung dieses quartären Salzes mit conc. Kalilauge eine starke Base auftreten werde. Es hat sich aber gezeigt, daß dabei die CH_3S-Gruppe abgespalten wird. Es entsteht deshalb wohl intermediär das Kation V



V

das alsbald in H^+ und N-Dimethyl-benzamid zerfällt.

Ganz analog verläuft die Reaktion bei den homologen p-Methoxy-N-methyl-iso-thiobenzamid-S-methyläther und N-Äthyl-iso-thio-benzamid-S-methyläther.

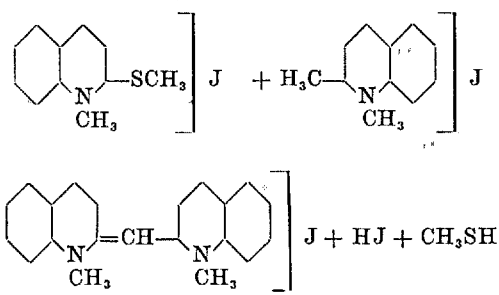
Dieser Befund ist deshalb bemerkenswert, weil die CH_3S-Gruppe im homologen N-Methyl-thiobenzamid-jodmethylat gegen Kalilauge sich absolut stabil erwies und nicht die Tendenz hatte, Merkaptan abzu-

[8]) A. 197, 348 (1879).

spalten. Der grundlegende und den Reaktionsverlauf kennzeichnende Unterschied scheint demnach darin zu bestehen, daß in dem letzteren Fall die Möglichkeit besteht, Jodwasserstoff abzuspalten, die im ersten Fall nicht mehr gegeben ist.

Im übrigen ist es ja bekannt, daß eine CH_3S-Gruppe, die an einem Kohlenstoffatom sitzt, das in Nachbarstellung zu einem quartären Stickstoffatom sitzt, sehr reaktionsfähig ist und sich leicht schon unter milden Bedingungen abspaltet.

Wenn man z. B. 1-Methyl-2-merkaptomethyl-chinolinium-jodid in Pyridin oder Alkohol mit einer Verbindung mit reaktionsfähiger Methylgruppe unter Zusatz von wenig Piperidin oder Triäthylamin als Katalysator erwärmt, so entsteht unter Abspaltung von Merkaptan und unter Aufrichtung einer C-C-Bindung eine neue Verbindung, z. B.:



Von dieser Reaktion wird bei der Synthese von Cyanin-Farbstoffen umfassender Gebrauch gemacht.

Ganz analog dazu liegen die Verhältnisse beim Behandeln des Thiobenzoesäure-S-methyl-äther-dimethyl-ammonium-jodids mit Kalilauge. Auch hier wird die CH_3S-Gruppe durch die Nachbarstellung eines quartären Stickstoffatoms so labil, daß sie der Behandlung mit conc. Kalilauge nicht mehr standhält und als Merkaptan hydrolytisch abgespalten wird.

Ganz analog dazu entstehen die zu erwartenden Homologen des Benzamids, wenn man p-Methoxy-thiobenzoesäure-S-methyläther-dimethyl-ammonium-jodid und Thiobenzoesäure-S-methyläther-methyl-äthyl-ammonium-jodid mit conc. Kalilauge behandelt.

Grundlegend anders verhält sich das Thiosemikarbazon des p-Methoxybenzaldehyds. Läßt man auf dieses Schwefel einwirken, so beginnt bei 220° eine exotherme Reaktion. Aus dem Reaktionsgemisch lassen sich zwei verschiedene Körper isolieren, von denen der eine sich als p-Methoxy-benzonitril erwies. Die Identifizierung des zweiten ist bisher nicht gelungen.

Beschreibung der Versuche

Einwirkung von Schwefel auf Benzaldehyd-methylimid

240 g Benzaldehyd-methylimid (Sdp. 90—91°/30 mm) werden mit 190 g Schwefel im Luftbad erhitzt. Zwischen 190 und 200° tritt unter Lösung des Schwefels und starker H_2S-Entwicklung heftige Reaktion ein. Die Temperatur steigt ohne weitere äußere Wärmezufuhr auf etwa 250°. Nach 10 Min. Reaktionsdauer wird erkalten gelassen. Das Reaktionsprodukt ist dann kristallin erstarrt und wird mit 500 cm³ Benzol extrahiert; es bleiben 34,5 g Schwefel ungelöst. Durch laufendes Verdampfen des Benzols werden in fortlaufender Kristallisation 286,0 g Rohprodukt erhalten, das noch Schwefel enthält und mit Schwefelkohlenstoff in der Kälte extrahiert wurde; darin blieben 208,5 g Substanz ungelöst.

Das Rohprodukt wurde durch chromatographische Adsorption gereinigt. Lösungsmittel Benzol, Säule Al_2O_3 (nach Brockmann), Eluierungsmittel Benzol + 15% Methanol.

Eine mittlere Fraktion wurde analysiert. Weißgelbe, schwach grünstichige Nadeln vom Schmp. 81°.

C_8H_9NS Ber. C 63,51 H 6,00 N 9,27 S 21,22
Gef. » 63,59 » 6,03 » 8,96 » 21,72

Aus Wasser ließ sich das Rohprodukt direkt umkristallisieren. Schmp. 81,5°.

Die Substanz ist in Wasser farblos, in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln mit schwach smaragdgrüner Farbe löslich. Die geschmolzene Substanz ist ebenso smaragdgrün gefärbt und verändert sich nicht, auch wenn die Schmelze 2 Stdn. lang auf 310° erhitzt wird.

Mol. Gew. (nach Rast in Kampfer) C_8H_9NS Ber. 151,15 Gef. 155,8

Bei der Einwirkung von Schwefel auf Benzaldehyd-methylimid in einem hoch siedenden Lösungsmittel (Benzoesäure-äthylester, Sdp. 210°) wurde ebenfalls N-Methyl-thiobenzamid vom Schmp. 80,5° erhalten.

Die nach bekannter Methode[5]) aus Phenylmagnesiumbromid und Methylsenföl hergestellte Substanz schmolz bei 80—81° und war in jeder Hinsicht mit dem von uns erhaltenen Präparat identisch. Beide Präparate verhielten sich auch bei der Entschwefelung mit Quecksilber-acetat gleichartig.

5 g Substanz wurden in 75 cm³ Chloroform gelöst und mit einer Lösung von 12,5 g Quecksilber-acetat in 250 cm³ Eisessig versetzt. Beim Zusammengießen erfolgte vorübergehende Rotfärbung der Lösung, dann sofort eine schwarze Fällung.

Nach 24stündigem Stehen wurde der schwarze Niederschlag abfiltriert, mit H_2O und mit Chloroform gewaschen, die Chloroformschicht abgetrennt und eingedampft. Es hinterblieb in beiden Fällen eine kristallisierte Substanz, die, aus Petroläther umkristallisiert, bei 81,5—82° schmolz: Benz-methyl-amid.

C_8H_9ON Ber. C 71,07 H 6,71 N 10,37
Gef. » 71,12 » 6,83 » 10,28

Umsetzung von N-Methyl-thiobenzamid mit Methyljodid[9])

150 g N-Methyl-thiobenzamid werden mit 120 g Methyljodid in 1200 cm³ Aceton 1 Std. lang im Wasserbad zum Sieden erhitzt. Während des Erhitzens tritt bereits reichliche Kristallisation einer weißen Substanz ein. Nach dem Erkalten wird abfiltriert. Die Mutterlauge, z. T. vom Aceton befreit, ergibt eine wei-

[9]) Nach der Methode von Sachs und Loewy hergestellt, hatte die Substanz den Schmp. 127—128°.

tere Kristallisation. Gesamtausbeute an S-Methyläther-hydrojodid 219,0 g. Weiße Kristallnadeln, aus Aceton mehrmals umkristallisiert; Schmp. 128—129°.

$C_9H_{12}NSJ$ Ber. S 10,94 J 43,30
Gef. » 11,02 » 43,29

Die freie Thioäther-Base. 175,0 g des Hydrojodids werden mit 175 g KOH in 600 cm³ H_2O in der Kälte geschüttelt. Es tritt vorübergehend Lösung ein. Gleichzeitig scheidet sich ein hellgelbes Öl ab, das sofort in Äther aufgenommen wird. Die ätherische Lösung wird mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers hinterbleibt ein Öl, das i. V. destilliert wurde. Hauptfraktion 93 g vom Sdp. 106°/8 mm.

$C_9H_{11}NS$ Ber. C 65,39 H 6,71 N 8,48 S 19,42
Gef. » 65,58 » 6,83 » 8,53 » 19,53

Jodmethylat (IV) 50 g Substanz in 500 cm³ Aceton werden mit 90 g Methyljodid 1 Std. lang zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Kristallisation abgesaugt. Ausbeute 159,0 g. Mit Aceton gewaschen. Schmp. 157°. Weißgelbliche Kristalle.

$C_{10}H_{14}NSJ$ Ber. N 4,56 S 10,44 J 41,33
Gef. » 4,09 » 10,14 » 41,21

Umsetzung des Jodmethylats mit Alkali

150 g Jodmethylat werden mit einer Lösung von 150 g KOH in 500 cm³ H_2O in der Kälte geschüttelt. Es tritt zunächst Lösung ein. Gleichzeitig scheidet sich ein gelbes Öl ab. Das Öl wird in Äther aufgenommen und der Äther mit $CaCl_2$ getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers hinterbleibt ein gelbes, widerlich riechendes Öl, das i. V. destilliert wird. Hauptfraktion Sdp. 128—130°/10 mm, Ausbeute 37,0 g.

Die Analysen dieser Fraktion ergaben kein eindeutiges Resultat. Es war anzunehmen, daß ein Gemisch eines schwefelfreien und eines schwefelhaltigen Körpers vorliegt. Deshalb wurde versucht, ein eventuell schwefelhaltiges Reaktionsprodukt mit Quecksilberchlorid auszuscheiden.

44 g der Hauptfraktion vom Sdp. 128—130° wurden in 150 cm³ Methanol gelöst und so lange mit einer 15proc. $HgCl_2$-Lösung in Methanol versetzt, bis keine Fällung mehr erfolgte. 26,1 g eines weißen Quecksilbersalzes wurden abfiltriert. Das Filtrat wurde vom Methanol i. V. befreit und der Rückstand in Wasser aufgenommen und dann mit festem KOH versetzt. Das ausfallende Öl wurde in Äther aufgenommen, der Äther verdampft und das zurückbleibende Öl, 29,0 g, i. V. destilliert.

Hauptfraktion Sdp. 134—136°/13 mm.

Die Hauptfraktion (14,7 g) wurde nochmals im Vakuum fraktioniert. Sdp. 129°/5 mm.

Nachdem das Reaktionsprodukt immer noch schwefelhaltig war, wurde es nochmals in Methanol aufgenommen. (8,5 g in 50 cm³ Methanol) und nochmals mit 15proc. Quecksilberchloridlösung in Methanol versetzt und von einer geringen Menge ausgefallenem Quecksilbersalz abfiltriert.

Die Mutterlauge wurde eingeengt mit H_2O gemischt und mit festem KOH versetzt, das ausfallende Öl in Äther aufgenommen, darauf die ätherische Lösung mit Na_2SO_4 getrocknet und der Äther abgedampft. Das nach dem Verdampfen zurückbleibende Öl kristallisierte. Die Kristalle wurden nach 8täg. Stehen im Kühlschrank abgesaugt. Weiße Nadeln, aus Petroläther (Sdp. 50—70°), Schmp. 45—46°.

$C_9H_{11}ON$ Ber. C 72,43 H 7,44 N 9,40
Gef. » 72,34 » 7,31 » 9,38

Der Vergleich mit synthetisch hergestelltem N-Dimethylbenzamid aus Dimethylamin und Benzoylchlorid vom Schmp. 45—46° zeigte völlige Übereinstimmung.

Einwirkung von Schwefel auf p-Methoxy-benzaldehyd-methylimid

p-Methoxy-benzaldehyd-methylimid wurde nach bekannter Methode aus Anisaldehyd und 33proc., wässeriger Methylaminlösung hergestellt. Sdp. 124 bis 131°/18 mm.

$C_9H_{11}ON$ Ber. N 9,40 CH_3 10,07 [10])
Gef. » 9,12 » 9,39

200 g werden mit 128 g Schwefel im Luftbad erhitzt. Bei etwa 210° tritt unter Lösung des Schwefels eine exotherme Reaktion ein. Temperaturanstieg bis 260°. Nach Abklingen der Reaktion wird erkalten gelassen. Die Reaktionsmasse kristallisiert vollständig durch. In 500 cm³ Benzol bleiben zunächst 15,0 g Schwefel zurück. Aus der Benzollösung wird durch succesives Eindampfen 226 g Reaktionsprodukt gewonnen.

Um unveränderten Schwefel abzutrennen wird das Reaktionsprodukt mit Schwefelkohlenstoff extrahiert. Es bleiben 167,0 g Substanz ungelöst. Aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 112°.

$C_9H_{11}ONS$ Ber. C 59,61 H 6,12 N 7,73 S 17,70
Gef. » 60,05 » 6,18 » 7,36 » 17,86

Umsetzung des Thiamids mit Methyljodid

75 g Substanz, in 750 cm³ Aceton gelöst, werden mit 75 g Methyljodid 1 Std. lang am Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten Kristallisation. Rohausbeute 110,0 g. Umkristallisiert aus Aceton. Schmp. 114—115° (grün-gelbe Kristallnadeln).

$C_{10}H_{14}ONSJ$ Ber. S 9,93 J 39,28
Gef. » 9,53 » 39,50

Die freie Thioäther-Base erhält man durch Zersetzung des Hydrojodids mit Alkali. In Aceton gelöst und mit H_2O gefällt: Schmp. 59—60°. Sublimiert (6 mm): Schmp. 58—59°.

$C_{10}H_{13}ONS$ Ber. N 7,18 S 16,43
Gef. » 7,17 » 16,17

Jodmethylat. 40 g Substanz, in 150 cm³ Aceton gelöst, werden mit 40 g Methyljodid 2 Stdn. lang am Wasserbad zum Sieden erhitzt. Nach einigen Wochen erfolgt Kristallisation. Rohausbeute 61,5 g. Aus Aceton umkristallisiert; hellgelbe Kristallnadeln vom Schmp. 161—162°.

$C_{10}H_{16}ONSJ$ Ber. S 9,51 N 4,16 J 37,65 (O)CH_3 4,46 2(N)CH_3,(S)CH_3 13,37
Gef. » 9,56 » 3,75 » 37,25 » 4,73 » 12,72

[10]) Hier und im folgenden liegen mitunter OCH_3-, SCH_3- und NCH_3-Gruppen in einem Molekül vor, die getrennt bestimmt wurden. Um bessere Vergleichsmöglichkeiten zu haben, wurden die Analysen dieser Gruppen einheitlich auf CH_3 berechnet. Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium von Dr. Schöller, Kronach, durchgeführt.

Umsetzung des Jodmethylats mit Alkali

50 g Substanz werden mit einer Lösung von 50 g KOH in 200 cm³ Wasser in der Kälte geschüttelt. Die Substanz geht in Lösung. Gleichzeitig scheidet sich ein Öl aus. Das Öl wird in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung mit Na_2SO_4 getrocknet und der Äther verdampft. Das zurückbleibende Öl wird i. V. fraktioniert. Hauptfraktion Sdp. 164—168°/7—8 mm.

10,5 g Substanz wurden zur weiteren Reinigung in 50 cm³ Methanol gelöst und mit 20 cm³ 5proc. methanolischer $HgCl_2$-Lösung versetzt. Es fällt ein weißer Niederschlag. Das Filtrat von dieser Fällung wurde i. V. eingedampft, der Rückstand mit Wasser und festem Alkali versetzt und das sich ausscheidende Öl, nach der üblichen Aufarbeitung 8,7 g, i. V. destilliert. Hauptfraktion Sdp. 165—166°/6 mm: p-Methoxy-benzoesäure-dimethylamid.

$C_{10}H_{13}O_2N$ Ber. C 67,00 H 7,31 N 7,82
Gef. » 67,02 » 7,26 » 7,68

Einwirkung von Schwefel auf Benzaldehyd-äthylimid

Das Äthylimid wurde aus Benzaldehyd und 33proc. wässeriger Äthylaminlösung hergestellt. Sdp. 195—196°

$C_9H_{11}N$ Ber. N 10,53 Gef. N 10,68

230 g Substanz werden mit 161 g Schwefel im Luftbad auf 210° erhitzt. Bei dieser Temperatur beginnt die Reaktion mit spontaner Temperatursteigerung bis auf 260°. Man isoliert auf die mehrfach beschriebene Weise ein rotgelbes Öl (250,8 g), das i. V. in der Hauptsache (170 g) bei 177—178°/8 mm siedet. Beim Stehen im Eisschrank kristallisiert ein weißer Körper, der von der öligen Substanz abfiltriert wurde.

Die feste Substanz, 2,0 g, wurde i. V. sublimiert und aus Methanol umkristallisiert; Schmp. 123—124°. Mischschmp. mit Stilben[11]) ohne Depression.

$C_{14}H_{12}$ Ber. C 93,28 H 6,72
Gef. » 93,41 » 6,68

Dibromid: Schmp. 230°, ohne Depression mit Stilbendibromid.

Das rot-gelbe Öl war auf Grund der Analysen als Thiobenzoesäure-äthylamid anzusprechen.

$C_9H_{11}NS$ Ber. C 65,39 H 6,71 N 8,48 S 19,42
Gef. » 65,18 » 6,74 » 8,03 » 19,48

Zur Identifizierung wurde die Substanz nach bekanntem Verfahren[8]) aus Phenylmagnesiumbromid und Äthylsenföl hergestellt. Die Hauptfraktion hatte den Sdp. 173—175°/6 mm.

Methylierung. 75 g Substanz, in 1000 cm³ Aceton gelöst, werden mit 90 g Jodmethyl 1 Std. lang am Rückfluß gekocht. Die entstandene Kristallisation wird abgesaugt und mit Aceton gewaschen. Rohausbeute 105,0 g. Mehrmals aus Aceton umkristallisiert; Schmp. 120—121°, hellgelbe Kristallnadeln.

Mischschmp. mit dem Thioester-hydrojodid, das aus dem aus Äthylsenfoel dargestellten Thiamid erhalten wurde, 121°.

$C_{10}H_{14}NSJ$ Ber. J 41,33 Gef. J 41,31

[11]) Zur Entstehung von Stilben aus Benzaldehyd + S siehe Barbaglia und Marquardt G. 21, I, 198, 202.

Die freie Base 47,0 g stellt ein farbloses Öl vom Sdp. 120°/12 mm dar.

$C_{10}H_{13}NS$ Ber. C 66,97 H 7,31 N 7,82 S 17,90
Gef. » 66,81 » 7,00 » 7,81 » 17,50

Jodmethylat. 60 g Substanz in 100 cm³ Aceton werden mit 60 g JCH_3 1 Std. lang am Wasserbad zum Sieden erhitzt. Nach einigen Tagen Kristallisation. Rohausbeute 65,0 g. Mit kaltem Aceton (—15°) gewaschen, gelbe Kristallnadeln.

$C_{11}H_{16}NSJ$ Ber. J 39,52 Gef. J 40,12

Die Umsetzung des Jodmethylats mit Alkali wurde in der mehrfach beschriebenen Weise durchgeführt. Aus 47,0 g Jodmethylat gewann man nach der Reinigung des Rohproduktes mit $HgCl_2$ 14,8 g eines gelben Öls, das bei 133 bis 136°/9 mm siedete und nach der Analyse mit Methyl-äthyl-benzamid identisch war.

$C_{10}H_{13}ON$ Ber. C 73,57 H 8,03 N 8,59
Gef. » 73,02 » 7,97 » 8,50

Benzal-anilin und Schwefel

1. Versuch. 30 g Benzal-anilin wurden mit 15 g Schwefel im Rundkolben gemischt und im Luftbad erhitzt. Kurzes Steigrohr mit absteigendem Kühler. Bei 280° setzt die Reaktion ein; die Temperatur steigt ohne äußere Wärmezufuhr auf über 300°. Starke H_2S-Entwicklung.

Es destilliert ein hellgelbes viskoses Öl über (4,8 g), das als Anilin indentifiziert wurde.

Nach etwa 20 Min. Reaktionsdauer beginnt die Temperatur abzusinken und die Destillation hört auf. Das Reaktionsprodukt erstarrt beim Erkalten zu einer festen Masse (36,2 g), die, im Soxhlet mit Methanol extrahiert, 22,4 g weiß-gelbe Kristalle ergab. Sie wurden aus Essigester, danach aus Petroläther umkristallisiert und anschließend destilliert. Sdp. > 300°.

Das erstarrte Destillat schmolz, nochmals aus Äthanol umkristallisiert, bei 113°, wie 2-Phenyl-benzthiazol. Lange weiße Nadeln.

$C_{13}H_9NS$ Ber. S 15,17 Gef. S 15,45

2. Versuch. 16 g Benzal-anilin wurden mit 18 g Schwefel etwa 20 Stdn. lang auf 170—200° erhitzt. Dauernde schwache H_2S-Entwicklung. Das Reaktionsprodukt wird mit 50 cm³ Äthanol extrahiert. Es bleiben 5,2 g unveränderter Schwefel zurück. Das Filtrat wurde sehr stark eingeengt und mit der 10fachen Menge Äther gefällt. Das ätherische Filtrat wurde mit 5proc. Natronlauge ausgeschüttelt. Beim Ansäuern der alkalischen Lösung mit verd. Salzsäure erhält man 3,9 g Thio-benzanilid.

Zweimal aus Äthanol-H_2O (2 : 1) umkristallisiert, Schmp. 99°; im Gemisch mit einem Vergleichspräparat[12]) keine Depression.

Anisaldehyd-thiosemicarbazon und Schwefel

Das Thiosemicarbazon wurde auf die übliche Weise dargestellt. Weiße Kristalle vom Schmp. 170—171°.

$C_9H_{11}N_3OS$ Ber. C 51,70 H 5,26 N 20,10 S 15,30
Gef. » 51,97 » 5,41 » 19,85 » 15,52

[12]) nach Sachs, Loevy, B 37, 877 (1904) aus Phenylsenföl und Phenyl-magnesiumbromid; Schmp. 101°.

10 g Substanz wurden mit 5 g Schwefel gut vermischt im Rundkolben erhitzt. Bei 220° beginnt die Reaktion, die Temperatur steigt bis 260°. Starke H_2S-Entwicklung.

Nach einigen Minuten Reaktionsdauer beginnt die Temperatur im Reaktionsgefäß zu sinken. Das Reaktionsprodukt ist eine rotbraune, bröcklige Masse, die mit heißem Aceton extrahiert wurde. Die Acetonlösung schied nach dem Einengen Kristalle ab, die aus verd. Alkohol zweimal umkristallisiert wurden; hellgelbe Nadeln vom Schmp. 160°. Dieser Körper konnte noch nicht identifiziert werden.

Die Aceton-Mutterlauge hinterließ nach dem Eindampfen ein Öl, das i. V. destilliert wurde. Bei 150—155°/30 mm ging eine Fraktion über, die in der Vorlage erstarrte. I. V. bei 3 mm sublimiert und nochmals aus verd. Alkohol umkristallisiert, farblose Kristalle vom Schmp. 61—62°.

C_8H_7ON Ber. C 72,14 H 5,31 N 10,52
Gef. » 71,99 » 5,24 » 10,64

Für p-Methoxy-acetonitril wird der Schmp. 59—60° angegeben.

Über Trithione (IV)

Von *Bruno Böttcher* und *Fritz Bauer*

(Aus dem Privatlaboratorium B. Böttcher, Kronach)

(Eingelaufen am 29. Dezember 1949)

In dieser Veröffentlichung berichten wir über eine Reihe von Arbeiten über Trithione[1]) und „Disulfide" (nach Baumann und Fromm)[2]), die zwar noch nicht abgeschlossen sind, deren bisherige Ergebnisse wir aber schon jetzt wiedergeben möchten[3]).

I. Über die Einwirkung von Schwefel auf Terpenkohlenwasserstoffe

Über die Einwirkung von Schwefel auf d-Pinen wurde seinerzeit berichtet[1]). Es konnte die Entstehung eines schwefelhaltigen Körpers nachgewiesen werden, der nach allen seinen Eigenschaften als ein Trithion angesehen werden muß.

Über die Reaktion von Schwefel mit anderen Terpenen (insbesondere mit Dipenten) liegt eine große Anzahl von Veröffentlichungen und von Patentanmeldungen vor.

[1]) Böttcher und Lüttringhaus, A. 557, 89 (1947); Lüttringhaus, König, Böttcher, A. 560, 201 (1948); Böttcher, B. 81, 376 (1948).

[2]) B. 30, 110 (1897). Die Beilstein-Bezeichnung für diese „Disulfide" ist 5-Oxo-3-aryl-1,2-dithiol. Wir sprechen aber im Folgenden der Einfachheit halber immer von „Disulfiden".

[3]) Wir danken auch an dieser Stelle Frau L. Voitländer für ihre unermüdliche Mitarbeit bei der Durchführung der Versuche.

Budnikoff und Schilow[4]) behandelten einerseits „chemisch reines Pinen" (Sdp. 155—156°) und andererseits „russisches Terpentin" (Sdp. 170—175°) mit Schwefel bei der Siedetemperatur dieser Verbindungen.

Sie erhielten aus einer nicht weiter beschriebenen Destillationsfraktion durch Einwirkung von Methyljodid ein Jodmethylat, dem sie die Zusammensetzung $C_{10}H_{16}S/JCH_3$ zuschreiben. Es ist anzunehmen, daß diese Verbindung die Zusammensetzung $C_{10}H_{18}S/JCH_3$ hatte (Thiocineoljodmethylat).

Nakatsuchi[5]) behandelte Dipenten mit Schwefel bei Temperaturen von etwa 160°. Er isolierte aus einer Fraktion vom Sdp. 223°/759 mm eine Verbindung $C_{10}H_{18}S$, die er als Thiocineol ansprach.

Von uns wurde bei der Einwirkung von Schwefel auf Dipenten eindeutig nur die Bildung von Thiocineol festgestellt. Dagegen war die Bildung eines kristallisierten oder etwa durch Derivate (Jodmethylat oder Quecksilbersalz) isolierbaren Trithions nicht nachzuweisen.

Die Einwirkungsprodukte von Schwefel auf Dipenten (im Bombenrohr auf etwa 180° erhitzt) sind viscose Öle, die durch Vakuumdestillation nur zum Teil in Fraktionen zerlegt werden konnten, weil bei höheren Temperaturen Zersetzung durch H_2S-Abspaltung eintritt. Die Schwefel-Bilanz deutet auf die maximale Aufnahme von nur drei Schwefelatomen hin.

Das primäre Reaktionsprodukt gibt weder mit Methyljodid noch mit Sublimat ein Umsetzungsprodukt.

Erst eine Fraktion, die i. V. unter H_2S-Entwicklung zwischen 120 und 140°/30 mm übergeht, gibt in guter Ausbeute ein Jodmethylat und ein Quecksilbersalz. Aus dem Quecksilbersalz konnte einwandfrei Thiocineol isoliert werden.

Das Thiocineol ist also kein primäres Produkt, sondern entsteht erst bei der Destillation des Reaktionsproduktes.

Aus den Rückständen der Vakuumdestillation wurde in geringer Ausbeute eine Kristallisation gewonnen (Schmp. 193—198°), die bisher noch nicht identifiziert werden konnte.

Durch eine Wasserdampfdestillation konnte das primäre Reaktionsprodukt einwandfrei in zwei Bestandteile zerlegt werden. Das Wasserdampfdestillat dürfte unverändertes Dipenten und zum größten Teil p-Cymol sein.

Die mit Wasserdampf nicht flüchtige Substanz (ein ziegelrotes, hochviscoses Öl) enthält drei Atome Schwefel und könnte also als ein Trithion angesehen werden. Dagegen spricht aber die Tatsache, daß dieser Körper weder ein Jodmethylat noch ein Quecksilbersalz gibt. Thiocineol konnte bei der Wasserdampfdestillation in keiner der beiden Fraktionen nachgewiesen werden.

Wollte man annehmen, daß bei der Einwirkung von Schwefel auf Dipenten zunächst ein Di-merkaptan entsteht und dieses in Analogie der Umwandlung von 1,8-Terpin in Cineol durch H_2S-Abspaltung in Thiocineol übergehe, so wäre dem entgegenzuhalten, daß ein solches Merkaptan ein schwer lösliches Hg-Salz geben müßte.

[4]) B. 55, 3848 (1922).
[5]) C. 1931/I, 269 C. 1932/II, 2454.

Die Bildung eines Merkaptans durch Einwirkung von Schwefel auf Körper mit doppelten Bindungen ist an sich z. B. bei der Einwirkung von Schwefel auf Propylen[6]) nachgewiesen worden. Es wurde angenommen, daß dieses Merkaptan sich weiterhin in ein Trithion umsetzt.

Die Umsetzung von Dipenten mit Schwefel

120 g Dipenten (i. V. dest.) wurden mit 84,8 g Schwefel in mehreren Bombenröhren auf 220° während einer Stunde erhitzt. Beim Öffnen der Röhren entweicht H_2S. Der Röhreninhalt wird in Äther gelöst. Ungelöst bleiben und aus der ätherischen Lösung scheiden sich nach einigem Stehen 16,2 g Schwefel ab.

Nach dem Verdampfen des Äthers (i. V.) hinterbleibt ein rotgelbes Öl, das auch nach wochenlangem Stehen nicht kristallisiert.

a) Vakuumdestillation

Fraktion I bis 120°/16 mm hellgelbes Öl,

Fraktion II 120—160°/16 mm rotgelbes, viscoses Öl.

Zwischen 130—160° tritt bereits H_2S-Entwicklung auf, die bei der Dampftemperatur über 160° so stark wird, daß die weitere Destillation i. V. unmöglich wird. Die Fraktion zwischen 120 und 160° gibt in guter Ausbeute ein Jodmethylat (~ 50%) und eine $HgCl_2$-Verbindung.

Jodmethylat $C_{10}H_{18}S/JCH_3$ Ber. J 40,66 S 10,27
Gef. » 40,27 » 10,41

$HgCl_2$-Verbindung. 20 g der Fraktion II, in Benzol gelöst, mit 30 g $HgCl_2$ (in wenig Methylalkohol gelöst) versetzt, ergeben 32,5 g vakuumtrockenes, weißes Kristallisat. Die Hg-Verbindung wird durch mehrstündiges Schütteln mit einer Lösung von 120 g Na_2S, $7H_2O$ + 15 g KOH in 200 ccm H_2O zersetzt. Das sich abscheidende Öl wird in Äther aufgenommen.

Zwischen 113 und 114°/23 mm geht die Hauptfraktion in Form eines farblosen, dickflüssigen Öles über: p-Thio-cineol.

$C_{10}H_{18}S$ Ber. C 70,50 H 10,66 S 18,84
Gef. » 70,53 » 10,51 » 18,61

Durch Oxydation mit Phthalopersäure entsteht das bereits in der Literatur beschriebene Sulfon. Schmp. 65—67°.

Dieses experimentelle Ergebnis stimmt mit der Vermutung überein, die Nakatsuchi[6]) ausgesprochen hat.

b) Wasserdampfdestillation

Das aus 52,5 g Rohprodukt mit Wasserdampf übergegangene Öl, 22,8 g, war im wesentlichen unverändertes Dipenten (p-Cymol?). Der im Destillationskolben verbleibende Rückstand, 28,9 g eines ziegelroten, hochviscosen Öls, gab mit Methyljodid in Aceton keinen Niederschlag, auch keinen mit $HgCl_2$. In dieser Substanz sind drei S-Atome enthalten, aber auch wieder zwei Wasserstoff-Atome mehr als im Dipenten.

$C_{10}H_{18}S_3$ Ber. S 41,05 Gef. S 41,06

[6]) Über ein Quecksilbersalz und ein Dinitrobenzoat nachgewiesen (Privatmitteilung von A. Lüttringhaus, Halle a. d. S.).

II. Über die Überführung von „Disulfiden" in Trithione

In einer früheren Veröffentlichung[1]) wurde mitgeteilt, daß das sogenannte „Disulfid" aus Zimtsäureäthylester bzw. dessen Homologe durch Behandeln mit P_2S_5 in siedendem Xylol in Trithione übergeführt werden können. Da dieses Verfahren schlechte Ausbeuten ergibt, haben wir versucht, unter milderen Bedingungen zu arbeiten, um vor allem Verharzung der Reaktionsprodukte zu vermeiden.

Wir haben gefunden, daß die „Disulfide" in sehr guter Ausbeute (bis 80% d. Th.) in die entsprechenden Trithione übergeführt werden können, wenn sie in CS_2 gelöst einige Stunden mit P_2S_5 am Rückfluß gekocht werden.

Schwefelung des „Disulfids" aus Zimtsäureäthylester

20 g „Disulfid" wurden mit 200 ccm Schwefelkohlenstoff und 10 g Phosphorpentasulfid 5 Stunden am Rückfluß gekocht und heiß vom Ungelösten dekantiert. Der Kolbenrückstand wurde nochmals 30 Minuten mit 100 ccm frischem CS_2 gekocht und die Lösung zum ersten Filtrat filtriert. Das Filtrat ist orangegelb gefärbt.

Das Filtrat wurde nochmals 2 Stunden unter Zusatz von 10 g frischem P_2S_5 gekocht und heiß filtriert. Der CS_2 wurde vollständig abgedampft, der Rückstand mit Wasser zersetzt und nach Stehen über Nacht abfiltriert. Ausbeute 20,5 g Rohprodukt.

Nach zweimaligem Umkristallisieren aus CS_2 schmilzt das so erhaltene Produkt bei 126—127°. Es ist mit Allylbenzol-trithion identisch.

$C_9H_6S_3$	Ber.	C 51,36	H 2,88 S 45,76
	Gef.	» 50,93	» 3,21 » 45,85

Bei mehreren Ansätzen erhielten wir das reine Trithion mit einer durchschnittlichen Ausbeute von 80% d. Th.

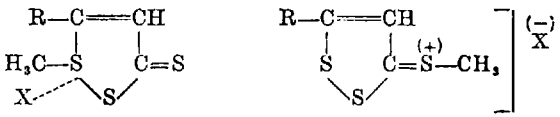
Zur Schwefelung des „Disulfids" aus p-Methoxyzimtsäure-äthylester wurden 6,8 g Substanz in 70 ccm CS_2 gelöst, mit 3,4 g P_2S_5 in der vorstehend beschriebenen Weise zur Umsetzung gebracht. Ausbeute 4,8 g Rohprodukt. Einmal aus CS_2 umkristallisiert, Schmp. 108—109°. Das Produkt ist mit Anethol-Trithion identisch.

III. Über die Anlagerung von Alkylestern anorganischer Säuren an Trithione

In der ersten Veröffentlichung über Trithione[1]) wurde bereits über Jodmethylate dieser Verbindungen berichtet. Es wurde nun weiter gefunden, daß von den Trithionen auch Dimethylsulfat ohne weiteres addiert wird, wenn man ihre benzolische Lösung mit überschüssigem Reaktionsmittel einige Stunden am Rückfluß kocht. Man erhält so die Anlagerungsverbindungen als gelbe Kristalle, die im Gegensatz zu den Jodalkylaten außerordentlich leicht in Wasser löslich sind.

Aus ihrer wäßrigen Lösung werden die Dimethylsulfate durch Zusatz von Halogenwasserstoffsäuren bzw. deren Salze als in Wasser schwerer

lösliche Alkylhalogenide gefällt. Über die Konstitution dieser Verbindungen wurde bereits in der oben zitierten Abhandlung diskutiert. Es wurde die Formulierung I in Erwägung gezogen, während wir aber heute die Formulierung II aus folgendem Grund vorschlagen möchten.



I II

Die „Disulfide" nach Baumann und Fromm, die sich von den Trithionen nur durch eine CO-Gruppe an Stelle einer CS-Gruppe unterscheiden, bilden keine Anlagerungsverbindungen mit Alkylestern anorganischer Säuren. Wenn die Formulierung nach I zutreffen würde, wäre nicht einzusehen, warum in diesem Falle keine Anlagerungsprodukte entstehen sollten.

Die Jodmethylate der Trithione, die man auch als Methyl-trithioniumjodide bezeichnen kann, lassen sich durch Kochen mit Pyridin wieder in die Trithione verwandeln[7]). Es tritt hierbei anscheinend eine Art Umquarternierung ein. Das Pyridin entzieht unter wahrscheinlicher Bildung von Pyridin-jodmethylat dem Trithion das Jodmethyl.

Anetholtrithion und Dimethylsulfat in Benzol

20 g Anethol-trithion werden in 500 ccm wasserfreiem Benzol in der Hitze gelöst und mit 10 g Dimethylsulfat versetzt zum Sieden erhitzt. Bereits beim Versetzen der Benzollösung mit Dimethylsulfat tritt Trübung der Lösung und alsbald Ausfällung von Kristallen ein.

Nach mehrstündigem Kochen läßt man erkalten und filtriert nach 24 Stunden die Kristalle ab. Ausbeute 24,4 g. Das Rohprodukt ist in allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln außerordentlich schwer löslich. Mit heißem, wasserfreiem Benzol gewaschen gelbe Kristallnadeln vom Schmp. 167°.

$C_{12}H_{14}S_4O_5$ Ber. C 39,30 H 3,85 S 35,01
Gef. » 39,17 » 3,53 » 35,25

Das tertiäre Trithionium-Salz ist in kaltem Wasser sehr leicht mit orangeroter Farbe löslich. Dabei tritt ein merkaptanartiger Geruch auf.

Mit einer conc. Lösung von KJ gibt die Lösung eine gelbe Fällung, die auch in kaltem Wasser etwas löslich ist. Mit heißem Essigester gewaschen gelbe Nadeln, die bei 190° (u. Zers.) schmelzen.

$C_{11}H_{11}OS_3J$ Ber. C 34,54 H 2,90 S 25,17 J 33,21
Gef. » 34,11 » 2,75 » 25,40 » 31,39

Schmp. und Analyse beweisen die Entstehung des bereits bekannten Jodmethyl-Additionsproduktes des Anethol-trithions[1]). Allerdings ist der Jod-Gehalt

[7]) Unter Mitarbeit von H. B. König, z. Z. Hamburg.

geringer, als er der Bruttoformel entspricht. Das Jodmethyl-Additionsprodukt zersetzt sich nämlich etwas in kaltem Wasser unter Jodabscheidung.

Anethol-trithion und Dimethylsulfat in Aceton

15,0 g Anethol-trithion werden in 250 ccm Aceton in der Hitze gelöst, mit 8,0 g Dimethylsulfat versetzt und 2 Stunden am Wasserbad zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten der Lösung beginnt eine Kristallisation von gelben Nadeln. Rohausbeute 12,25 g. Aus Aceton umkristallisiert; Schmp. 227°.

$C_{11}H_{12}S_4O_5$ Ber. C 37,46 H 3,43 S 36,40
Gef. » 37,68 » 3,66 » 36,39

Offenbar liegt hier das saure Sulfat vor, dessen Entstehung auf einen Wassergehalt des Acetons zurückgeführt werden muß. Das Sulfat ist in kaltem Wasser ziemlich leicht löslich. In heißem Wasser scheidet sich eine ölige Substanz aus, wobei starker Merkaptangeruch auftritt.

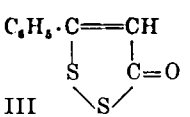
Methyl-anethol-trithionium-jodid und Pyridin[7])

4 g des Jod-methylates wurden mit 20 ccm Pyridin 15 Min. unter Rückfluß gekocht und dann, nach dem Erkalten, in 100 ccm Wasser eingegossen.

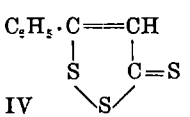
Es bildet sich zunächst eine orange gefärbte, wäßrige Suspension und etwas dunkles Öl. Durch Reiben und Schütteln wird das Öl bald fest. Rohausbeute 2,5 g; braunroter, noch etwas klebriger Körper. Der Körper wurde zweimal mit 50 ccm Alkohol ausgekocht. Beim Erkalten scheidet sich — besonders aus der ersten Extraktion — in reichlicher Menge eine braunrote Substanz aus. Zweimal aus Äthanol umkristallisiert schmolz sie bei 108—109°. Der Mischschmp. mit einem Vergleichspräparat von Anethol-trithion (106—107°) lag bei 106—107°.

IV. Über die Einwirkung von Phenylhydrazin, Anilin und Benzylamin auf „Disulfide" und auf Trithione

In einer früheren Veröffentlichung[8]) wurde darauf hingewiesen, daß das sogenannte „Disulfid" aus Zimtsäureäthylester und Schwefel[2]) mit dem von dem einen von uns aus Allyl- bzw. Propenylbenzol und Schwefel hergestellten „Trithion" in der Grundstruktur übereinstimmt. Beide Verbindungen unterscheiden sich nur dadurch, daß das Carbonyl-Sauerstoffatom im „Disulfid" (III) durch ein Carbonyl-Schwefelatom im Allylbenzol-trithion (IV) ersetzt ist.



III



IV

Baumann und Fromm haben nun die Konstitution ihres „Disulfides" in erster Linie dadurch zu beweisen versucht, daß sie dieses mit Phenylhydrazin längere Zeit kochten und als Endprodukt dieser Reaktion

[8]) Lüttringhaus, König, Böttcher, A. 560, 201 (1948).

Bis-diphenyl-pyrazolon erhielten, das bereits vor ihnen von Knorr[9]) beschrieben worden war.

Nach Knorr entsteht dieses Bis-diphenyl-pyrazolon durch Kochen von 1,3-Diphenyl-pyrazolon mit Phenylhydrazin. Es war also zu vermuten, daß bei der Behandlung des „Disulfides" mit Phenylhydrazin zunächst Diphenyl-pyrazolon entsteht, das erst im weiteren Verlauf der Reaktion in das Bis-diphenyl-pyrazolon übergeht.

Uns interessierte dieser Reaktionsablauf vor allem deshalb, weil wir die gleiche Umsetzung auch bei den Trithionen untersuchen wollten, in der Annahme, zu Analogen des Bis-diphenyl-pyrazolons mit zwei Keto-Schwefelatomen an Stelle der zwei Keto-Sauerstoffatome zu kommen. Es zeigte sich jedoch, daß in diesem Falle die Reaktion anders verläuft.

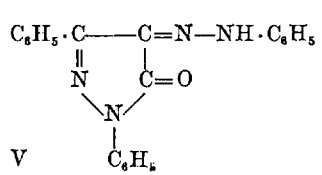
Wir wiederholten zunächst die Reaktion zwischen dem „Disulfid" und Phenylhydrazin und fanden dabei folgendes:

Hält man sich strikt an die Vorschrift von Baumann und Fromm und läßt das „Disulfid" mehrere Stunden mit Phenylhydrazin im Rückfluß kochen, so entsteht Bis-diphenyl-pyrazolon in guter Ausbeute, also genau das, was Baumann und Fromm beschrieben haben. Aus der Mutterlauge dieser Kristallisation scheidet sich nach längerem Stehen ein roter Körper in sehr geringer Menge ab.

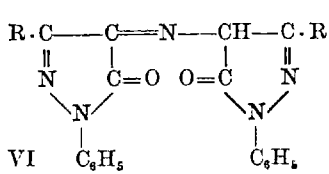
Bringt man jedoch das „Disulfid" mit Phenylhydrazin unter langsamer Temperatursteigerung zur Reaktion, so ist festzustellen, daß bei 70° im Reaktionsgemisch eine heftige Reaktion einsetzt, die das Reaktionsgemisch auf 200—210° erhitzt.

Wir haben nun, in der Hoffnung nach Ablauf dieser Reaktion aus dem Reaktionsgemisch 1,3-Diphenyl-pyrazolon, die von uns vermutete Vorstufe des Bis-diphenyl-pyrazolons, isolieren zu können, das Gemisch erkalten lassen und seine Zusammensetzung untersucht. Wir fanden in schlechter Ausbeute nur das von Knorr beschriebene Bis-diphenyl-pyrazolon, das aus dem Reaktionsgemisch nach längerem Stehen auskristallisierte.

Läßt man nun die (mit Methanol versetzte) Mutterlauge an der Luft längere Zeit stehen, so wird die zunächst hellrot gefärbte Lösung anscheinend unter der Einwirkung der Luft immer dunkler und es scheidet sich in guter Ausbeute ein ziegelroter Körper ab, der sich als Phenylhydrazon des 4-Oxo-1,3-diphenyl-pyrazolons (V) identifizieren ließ.



V



VI

[9]) Knorr und Klotz, B. 20, 2545 (1887).

Bei noch längerem Stehen an der Luft entsteht unter Verfärbung der Lösung nach Tiefviolett ein zweiter dunkelroter Körper, von dem wir nach Eigenschaften und Analyse vermuten, daß er ein Homologes der sogenannten „Rubazonsäure" (VI, R = CH_3) ist.

Analog hierzu verläuft die Umsetzung des „Disulfides" aus p-Methoxyzimtsäureäthylester und Phenylhydrazin. Wir isolierten das 1-Phenyl-3-p-methoxy-phenyl-bis-pyrazolon, konnten aber aus der Mutterlauge nur das Homologe der Rubazonsäure (VI, R = $C_6H_4OCH_3$) isolieren.

Die Einwirkung von Phenylhydrazin auf die Trithione aus Allylbenzol und Anethol führt zu einem anderen Resultat, das wohl durch die verschiedene Reaktionsfähigkeit der CO-Gruppe gegenüber der CS-Gruppe im Heterocyclus erklärt werden kann.

Aus Allylbenzoltrithion entsteht mit Phenylhydrazin 1,3-Diphenyl-5-pyrazolon-imid, das bereits in der Literatur beschrieben ist. Analog entsteht aus p-Methoxy-propenylbenzol-trithion 1-Phenyl-3-p-methoxy-phenyl-5-pyrazolon-imid.

Da dieser Körper in der Literatur nicht beschrieben ist, synthetisierten wir ihn nach bekannten Methoden aus p-Methoxy-acetophenon über das p-Methoxy-ω-brom-acetophenon, p-Methoxy-benzyl-acetonitril, das wir mit Phenylhydrazin zum Phenylhydrazon umsetzen wollten. Wir erhielten auf diese Weise aber nicht das von uns gesuchte Phenylhydrazon, sondern sofort das 1-Phenyl-3-p-methoxy-phenyl-5-pyrazolonimid, das sich ja, wie aus der Literatur bekannt ist, außerordentlich leicht aus dem Phenylhydrazon bildet.

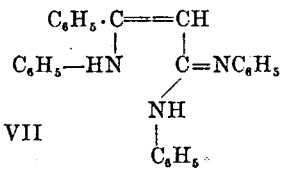
Bei der Einwirkung von Anilin auf das „Disulfid" (III) des Zimtsäureäthylesters haben wir bisher — als Hauptprodukt der Reaktion — Diphenylharnstoff festgestellt, neben einem anderen noch nicht identifizierten Körper. Das Molekül des „Disulfids" zerfällt also bei der Einwirkung von Anilin.

Die Reaktion des „Disulfids" mit Benzylamin verläuft genau in der gleichen Richtung. Hierbei entsteht als Hauptprodukt Dibenzylharnstoff.

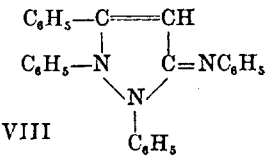
Die Einwirkung von Anilin und Benzylamin auf Trithione führt zu anderen Reaktionsprodukten als bei den „Disulfiden". Über deren Konstitution stellen wir im Folgenden verschiedene Formeln zur Diskussion, die wir durch im Gang befindliche analytische und synthetische Arbeiten zu unterbauen versuchen werden.

Bei der Einwirkung von Anilin auf das Allylbenzol-trithion haben wir zwei Reaktionsprodukte isoliert. Der eine Körper (Schmp. 214—216°) ist schwefelfrei. Aus dem Analysenergebnis errechnet sich eine Bruttoformel von $C_{27}H_{23}N_3$. Wir möchten annehmen, daß dieser Körper dadurch entstanden ist, daß die drei Schwefelatome des Trithions unter Öffnung des Heterocyclus durch Anilinreste ersetzt werden (VII).

Möglich erscheint aber auch, daß ein Pyrazolonring entstanden ist. Die folgende Strukturformel $C_{27}H_{21}N_3$ (VIII) stimmt allerdings mit den Analysenresultaten nicht sonderlich gut überein.



VII



VIII

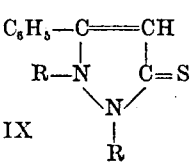
Benzoylessigsäure-diphenyl-amidin-anil 1,2,3-Triphenyl-5-pyrazolon-anilid

Wenn Formel VII sich als richtig erweisen sollte, würde sich vielleicht auch die Entstehung von Diphenylharnstoff bei der Einwirkung von Anilin auf das „Disulfid" so erklären lassen, daß das intermediär entstandene Diphenylamidin hydrolytisch zum Diphenylharnstoff aufgespalten wird[10]).

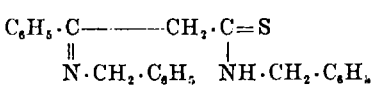
Das andere Spaltprodukt dieser hypothetischen Reaktion, Acetophenon-anil, haben wir allerdings bisher aus dem Reaktionsprodukt nicht isolieren können.

Das zweite Reaktionsprodukt ist schwefelhaltig (gelbe Kristalle vom Schmp. 144—146°). Aus den Analysenergebnissen errechnet sich eine Bruttoformel von $C_{21}H_{16}N_2S$.

Wir möchten annehmen, daß dieser Körper die Konstitution IX ($R = C_6H_5$) besitzt



IX



X

Bei der Einwirkung von Benzylamin auf das Trithion des Allylbenzols wurde bisher nur ein Reaktionsprodukt isoliert, dem auf Grund der Analysen die Formel IX ($R = CH_2C_6H_5$) zukommen könnte.

Ebenso denkbar wäre aber auch eine Konstitutionsformel X, der wir in diesem Fall den Vorzug geben möchten, weil das Produkt im auffallenden Gegensatz zu IX ($R = C_6H_5$) fast farblos ist.

Wir haben weiterhin auch die Einwirkung von Benzylamin auf das Trithion des Anethols untersucht. Merkwürdigerweise verläuft dieser Prozeß anders als in dem zuvor geschilderten Beispiel. Wir konnten bisher nur ein Reaktionsprodukt in guter Ausbeute isolieren und dieses

[10]) Wir haben auf Grund dieser Resultate (Entstehung von Harnstoffderivaten) Versuche über die Einwirkung von Ammoniak und einer Reihe organischer Basen auf „Disulfide" nach Baumann und Fromm wie III, aber auch auf solche anderer Art (z. B. Cystin) begonnen.

als Dibenzyl-thioharnstoff identifizieren. Damit ergibt sich eine Parallele zu der Bildung von Dibenzylharnstoff als Produkt der Einwirkung von Benzylamin auf das „Disulfid" (III).

Wir haben darauf hingewiesen, daß möglicherweise diesem Reaktionsprodukt eine Vorstufe zugrunde liegt, wie wir sie bei der Einwirkung von z. B. Anilin auf Allylbenzoltrithion als Reaktionsprodukt feststellen konnten (Formel VII).

„Disulfid" aus Zimtsäureäthylester und Phenylhydrazin

Versuch 1. 15 g „Disulfid" (III) werden mit 45 g frisch dest. Phenylhydrazin im Luftbad erhitzt. Das übergehende Destillat wird in einem kurzen Kühler kondensiert. Bei etwa 70° beginnt eine sehr heftige Reaktion. Ohne weitere äußere Wärmezufuhr steigt die Temperatur des anfangs stark schäumenden Reaktionsgemisches auf 200—210°. Gleichzeitig destilliert eine schwachgelb gefärbte Flüssigkeit ab. Dieses Destillat — fraktioniert destilliert — erweist sich als ein Gemisch von Benzol und Anilin.

Das Reaktionsgemisch scheidet nach dem Erkalten weiße Kristalle ab, die abgesaugt und mit Methanol gewaschen werden. Rohausbeute 1,5 g.

Zweimal aus Äthanol umkristallisiert wird das schon beschriebene Bis-diphenyl-pyrazolon analysenrein erhalten.

$C_{30}H_{22}N_4O_2$ Ber. C 76,56 H 4,72 N 11,91
Gef. » 76,82 » 5,20 » 11,71

Die hellrote Mutterlauge hat nach etwa 14tägigem Stehen an der Luft 4,2 g eines ziegelroten Körpers abgeschieden. Bei der Adsorption an Aluminiumoxyd in Benzol und Eluierung mit Benzol und 15% Methanol wurde eine Mittelfraktion abgetrennt, aus der ziegelrote Kristallnadeln vom Schmp. 173—174° isoliert wurden.

$C_{21}H_{16}ON_4$ Ber. C 74,08 H 4,74 N 16,47
Gef. » 74,12 » 4,81 » 16,46

Nach Schmelzpunkt und Analyse ist dieser Körper mit dem 5-Oxo-4-phenylhydrazon-1,3-diphenyl-pyrazolin[11]) (V) identisch. Die Mutterlauge der ziegelroten Kristallisation verfärbt sich beim weiteren Stehen an der Luft über Tiefdunkelrot nach Tiefviolett. Gleichzeitig beginnt die Ausscheidung eines dunkelroten Körpers, die sich wochenlang fortsetzt. Rohausbeute 7,8 g.

Die Reinigung dieses Körpers kann durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Benzol oder Pyridin erfolgen oder zweckmäßig auch durch eine chromatographische Adsorption. Violette Schmelze 252°.

Der entstandene Körper ist — nach der Analyse zu schließen — mit dem Homologen der Rubazonsäure[12]) (VI, R = C_6H_5) identisch.

$C_{30}H_{21}O_2N_5$ Ber. C 74,50 H 4,38 N 14,49
Gef. » 74,82 » 4,43 » 14,12

Versuch 2. 15 g „Disulfid" wurden mit 75 ccm Phenylhydrazin im Luftbad unter Rückfluß erhitzt. Nach Abklingen der bei 70—80° einsetzenden Reaktion wird weiter während etwa 2 Stunden auf dem Siedepunkt des Phenylhydrazins

[11]) Knorr und Klotz, B. 20, 2457 (1887).
[12]) v. Rothenburg, B. 27, 785 (1894).

gehalten. Es kristallisiert nach etwa 1½ Stunden eine weiße Substanz aus. Nach 2 Stunden wurde erkalten gelassen und nach dem Erkalten das Reaktionsgemisch mit Methanol versetzt und das kristallisierte Produkt abgesaugt. Rohausbeute 8,6 g (weiße Kristallnadeln mit einem Stich ins Rötliche).

Das Filtrat der ersten Kristallisation bleibt einige Wochen ohne Luftabschluß stehen. Geringe Ausscheidung einer roten Kristallisation.

„Disulfid" aus p-Methoxy-zimtsäure-äthylester und Phenylhydrazin

7,5 g Substanz wurden mit 25 ccm frisch dest. Phenylhydrazin im Luftbad erhitzt. Bei 95° beginnt bereits eine Gasentwicklung; bei etwa 150° setzt eine stürmische Reaktion ein. Gleichzeitig destilliert ein gelbliches Öl über (Anilin und Benzol). Die Innentemperatur steigt bis etwa 210° an. Nach etwa 20 Minuten beginnt die Temperatur abzusinken. Über Nacht im Eisschrank: Kristallisation (1,1 g); hellgelb gefärbte Nadeln, die sich an der Luft rötlich färben. 2mal in verd. KOH gelöst und mit Essigsäure gefällt.

Es ist 1-Phenyl-3-p-methoxy-phenyl-bis-pyrazolon-(5) entstanden.

$C_{32}H_{26}N_4O_4$ Ber. C 72,42 H 4,94 N 10,57
Gef. » 72,36 » 5,34 » 10,36

Die Mutterlauge wird mit Methanol verdünnt. Nach etwa 8 Tagen beginnt bei Stehen an der Luft eine hellrote Abscheidung, die sich im Laufe der nächsten 3—4 Wochen vermehrt, wobei sich die Farbe der Mutterlauge in Tiefviolett vertieft. Die gesamte Kristallisation wird abgesaugt (1,6 g). Nacheinander aus Eisessig und Benzol umkristallisiert: rotbraune Kristalle vom Schmp. 240—244°. Es ist wahrscheinlich die der Rubazonsäure homologe Verbindung (VI, R = $H_3CO \cdot C_6H_4$) entstanden.

$C_{32}H_{25}O_4N_5$ Ber. C 70,69 H 4,64 N 12,89
Gef. » 71,01 » 4,98 » 13,06

„Disulfid" (III) und Anilin

15 g „Disulfid" werden mit 75 ccm Anilin etwa 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten scheidet sich eine Kristallisation ab. Das Filtrat dieser Kristallisation wird nochmals etwa 3 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten erfolgt weitere Kristallisation. Gesamtausbeute 6,6 g. Aus Äthanol zweimal umkristallisiert Schmp. 237—239°. Diphenyl-Harnstoff schmilzt bei 238—239°.

$C_{13}H_{12}ON_2$ Ber. C 73,54 H 5,70 N 13,21
Gef. » 73,58 » 5,73 » 13,16

„Disulfid" (III) und Benzylamin

10 g „Disulfid" wurden mit 50 ccm Benzylamin vermischt. Schon beim Zusammengießen der Reaktionsteilnehmer tritt Erwärmung ein. H_2S-Entwicklung. Das Disulfid löst sich in Benzylamin. Nach kurzer Zeit beginnt die Ausscheidung eines kristallisierten Produktes. Es wird noch etwa ½ Stunde zum Sieden erhitzt und dann erkalten gelassen. Das sich ausscheidende Kristallisat wird abgesaugt, 9,3 g.

Die Kristalle wurden aus einem Gemisch aus verd. Methanol umkristallisiert. Weiße Kristallnadeln vom Schmp. 167—169°. Es ist Dibenzylharnstoff entstanden.

$C_{15}H_{16}ON_2$ Ber. C 74,95 H 6,72 N 11,67
Gef. » 75,35 » 7,01 » 11,56

Anethol-trithion und Phenylhydrazin

30 g Anethol-trithion werden mit 90 g Phenylhydrazin (kurz aufgesetztes Steigrohr und absteigender Kühler) im Luftbad erhitzt. Unter starkem Schäumen beginnt bei etwa 120° eine stürmische Reaktion, die Temperatur steigt ohne äußere Wärmezufuhr auf etwa 210°. Es entweicht H_2S und NH_3 und es destilliert ein gelblich gefärbtes Öl (Benzol und Anilin, etwa 7 g) über. Das nach dem Erkalten erstarrte Reaktionsgemisch wird mit 100 ccm Methanol angerührt und die Kristallisation abgesaugt (12,6 g). Aus dem Filtrat kristallisieren nach einigen Tagen noch 2,4 g.

Die Substanz wurde mehrmals aus Äthanol umkristallisiert. Weiße Nadeln vom Schmp. 190°. Mit $FeCl_3$ in Alkohol rötliche Färbung.

Die Kristalle lösen sich nicht in verd. Alkali, dagegen in verd. Säuren. Sie können in besonderer Reinheit erhalten werden, wenn man sie aus verd. Salzsäure umkristallisiert. Es ist 1-Phenyl-3-p-methoxyphenyl-5-pyrazolon-imid entstanden.

$C_{16}H_{15}ON_3$ Ber. C 72,41 H 5,70 N 15,85
Gef. » 72,68 » 5,93 » 15,87

Aus der eingedampften Mutterlauge kristallisiert nach einigem Stehen noch eine geringe Menge eines gelblich gefärbten Kristallsats aus (2,0 g), die — aus Äthanol umkristallisiert — sich identisch mit den vorbeschriebenen Kristallen erwies.

Allylbenzol-trithion und Phenylhydrazin

20 g Allylbenzol-trithion werden mit 60 g Phenylhydrazin im Luftbad erhitzt. Bei 65° beginnt bereits eine exotherme Reaktion. Die Temperatur steigt bis auf 210°. Nach dem Erkalten beginnt nach Verdünnen mit Methanol eine Kristallisation. Rohausbeute 3,5 g. Aus verd. Methanol umkristallisiert, Schmp. 128—129°. (Literaturangabe für 1,3-Diphenyl-pyrazolon-imid Schmp. 129,5°.) Das Acetylierungsprodukt schmolz bei 151—152° (Literaturangabe: Schmp. 149°).

Allylbenzol-trithion und Anilin

20 g Allylbenzol-trithion werden mit 80 ccm Anilin 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Danach wurde das Reaktionsgemisch i. V. etwa auf $^1/_3$ seines Volumens eingeengt. Nach Anreiben mit Methanol erfolgte Kristallisation, 15,0 g. Es wurde mehrere Male aus Äthanol-Benzol (1 : 1) umkristallisiert. Der schwer lösliche, zunächst auskristallisierende Anteil schmolz bei 214—216°.

$C_{27}H_{23}N_3$ (VII) Ber. C 83,25 H 5,96 N 10,80
$C_{27}H_{21}N_3$ (VIII) Ber. » 83,68 » 5,47 » 10,85
Gef. » 83,40 » 6,01 » 10,06

Die vereinigten Mutterlaugen wurden vom Lösungsmittel befreit und ergaben eine Kristallisation, die einerseits durch chromatographische Adsorption (Mittelfraktion), andererseits durch mehrmaliges Um-

kristallisieren aus Benzol-Äthanol (1:1) analysenrein gewonnen wurde. Gelbliche Kristalle vom Schmp. 144—145° (orangerote Schmelze). Vgl. dazu Formel IX.

$C_{21}H_{16}N_2S$	Ber.	C 76,78	H 4,91	N 8,54	S 9,77
	Gef.	» 77,14	» 4,70	» 8,31	» 9,85

Allylbenzol-trithion und Benzylamin

20 g Allylbenzol-trithion wurden mit 100 g Benzylamin vermischt. Schon bei gewöhnlicher Temperatur tritt unter Wärmeentwicklung Reaktion ein. Es wurde ungefähr 1 Stunde unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die beinahe farblos gewordene Lösung wurde i. V. auf $^1/_3$ eingeengt.

Die nach dem Erkalten entstehende Kristallisation wurde abgesaugt (Rohgewicht 3,2 g) und mehrere Male teils aus CS_2, teils aus verd. Äthanol umkristallisiert. Schmp. 67—68°; schwachgelb gefärbte Kristallnadeln. Für diese Substanz wird die Formel X diskutiert.

$C_{23}H_{22}N_2S$	Ber.	C 77,04	H 6,19	N 7,82	S 8,95
	Gef.	» 77,03	» 6,16	» 7,21	» 9,42

Anethol-trithion und Benzylamin

20 g Anethol-trithion werden mit 100 ccm Benzylamin etwa 1 Stunde zum Sieden erhitzt; starke H_2S-Entwicklung. Nach dem Erkalten: keine Kristallisation. Es wurde deshalb i. V. auf $^1/_3$ eingedampft; Kristallisation von etwa 8 g. Zweimal aus Benzol-Äthanol (1:1) umkristallisiert, Schmp. 149—150°.

$C_{15}H_{16}N_2S$	Ber.	C 70,25	H 6,30	N 10,93	S 12,52
	Gef.	» 70,38	» 6,20	» 10,89	» 12,43

Es ist Dibenzyl-thio-harnstoff entstanden.

(Abgeschlossen am 7. Mai 1950)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg Obb.; für den Anzeigenteil: Anton Burger, Weinheim/Bergstr. — Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstr. Printed in Germany. — Druck: A. Bagel, Graph. Großbetrieb, Düsseldorf.

JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY

Founded in 1924

THIS Journal is published monthly under the patronage of the Indian Chemical Society and printed at the Calcutta University Press. The object of the Society is to cultivate and promote the cause of chemical science and allied branches of learning and to co-operate with other organisations and to publish original memoirs in chemistry and allied branches of science through the medium of the Society's organ.

The Society is open to all persons over 20 years of age or partnership firms or companies who are interested in or connected with chemical industries and chemical researches.

Annual subscription for Fellows: (Inland) Rs. 16/— (Foreign) Rs. 18/—

Annual subscription for non-Fellows: (Inland) Rs. 20/— (Foreign) Rs. 24/—

The Journal publishes the majority of research work in both pure and applied chemistry carried out in various laboratories in India. 12 Issues of the Journal are published annually.

*

Since 1938 the Society publishes a quarterly industrial supplement

INDUSTRIAL & NEWS EDITION

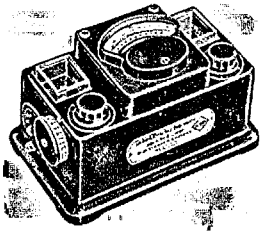
devoted to topics related to Chemical Industries. Annual subscription Rs. 8/—

*

All communications should be addressed to:

The Secretary
Indian Chemical Society
92, Upper Circular Road (P. O. Box No. 10857)
Calcutta-9 (India)

Neues, verbessertes Universal-Kolorimeter, Modell IV



Erhöhte Empfindlichkeit · Doppelskala für Extinktion und Absorption · Eingebauter Stabilisator Umschaltbar für Zeiger-Instrument und Multiflex-Galvanometer · Neue Interferenzfilter

Günstiger Preis: 480 DM

Verlangen Sie bitte unsere Druckschriften!

DR. B. LANGE

BERLIN-ZEHLENDORF, Hermannstraße 14-18 · Telefon 84 81 22

CHIMIA

HERAUSGEBER: SCHWEIZERISCHER CHEMIKER-VERBAND ZÜRICH

Die Fachzeitschrift für den Chemiker
Aktuelle Veröffentlichungen über Forschung und Fortschritte in Wissenschaft und Technik

Redaktionskommission:

Prof. E. Cherbuliez, Dr. ès sc., Genève
Prof. Dr. W. Feitknecht, Bern
Dr. E. Jaag, Biel
Dr. O. Kaiser, Basel
Dr. A. Küng, Attisholz
G. Malet, Dr. ès sc., Petit-Lancy (GE)
Prof. Dr. H. Mohler, Zürich
Prof. Dr. H. Pallmann, Zürich
Dr. Ch. Schweizer, Gersau
Dr. E. Stirnemann, Basel
Prof. Dr. A. v. Zeerleder, Neuhausen

Alle Zuschriften an die Redaktion sind erbeten an den Präsidenten:
Prof. Dr. H. Mohler, Milchbuckstraße 54, Zürich

Abonnementspreis:
Fr. 20,— pro Jahr; für Mitglieder Fr. 15,—; Einzelheft Fr. 2,50
Zu beziehen durch den Buchhandel oder durch den Schweizerischen Chemiker-Verband Zürich, Milchbuckstraße 54

Anzeigenverwaltung: Mosse-Annoncen AG., Zürich-Basel

SÄUREschutzBAU HOTTELET & CO K.G.

BERLIN-ZEHLENDORF · MÖLLERPFAD 5 · Tel. 73 14 29